

THESE 410

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D' ETAT)

PAR

RICHET, JACQUES, ROBERT, THEOPHILE, ARISTIDE

Né le 11 Juillet 1924 à AVESNE sur HELPE (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le 3 Juin 1950

DE CERTAINES INTOXICATIONS

D' ORIGINE THERAPEUTIQUE

CHEZ L' ENFANT ET LE NOURRISSON

PRESIDENT : Monsieur le Professeur M. L E L O N G

THESE

ENCLOSURE

TO THE HONORABLE SECRETARY OF THE

NAVY DEPARTMENT

WASH.

DC

1898

RECEIVED

NAVY

DEPT.

WASHINGTON

NOV 10 1898

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D' ETAT)

PAR

RICHET, JACQUES, ROBERT, THEOPHILE, ARISTIDE

Né le 11 Juillet 1924 à AVESNE sur HELPE (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le 3 Juin 1950

DE CERTAINES INTOXICATIONS

D' ORIGINE THERAPEUTIQUE

CHEZ L' ENFANT ET LE NOURRISSON

PRESIDENT : Monsieur le Professeur M. L E L O N G



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BENARD (H.), BROCCQ (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (Et.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAUBRY (Ch.), LEMAITRE (F.), LEVY-SOLAL (E.), LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MULON (P.), OLIVIER (E.), RICHEL (Ch.), STROHL (A.), TANON (L.), VELTER (E.)

DOYEN Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE.

I.- PROFESSEURS :

Anatomie		MM.	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique			DELARUE (A.)
Anesthésiologie			BAUMANN (J.)
Bactériologie			FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale			JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports			CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale			FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale			BERNARD (J.)
Clinique carcinologique			REDON (H.)
Clinique de cardiologie			MOUQUIN (M.)
	Beaujon		SICARD (A.)
	Cochin		QUENU (J.)
	Hôtel-Dieu		MENEGAUX (G.)
	Salpêtrière		MOULONGUET (P.)
Cliniques chirurgicales :			MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique			de GAUDART-d'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire			FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie			MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire			LAMY (M.)
Clinique génétique médicale			FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique gynécologique			DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques			CATHALA (J.)
Clinique des maladies des enfants			MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses			DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale			HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques			MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang			ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies du système nerveux			JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Bichat		de GENNES (L.)
	Broussais		MOREAU (R.)
	Cochin		BARIETY (M.)
	Hôtel-Dieu		DEBRAY (C.)
Cliniques médicales :			PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique			BOULIN (R.)
Clinique médicale prophédeutique			
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition			

Clinique de neuro-chirurgie

Cliniques obstétricales

{ Baudelocque
Port-Royal
Tarnier

Clinique ophtalmologique

Clinique oto-rhino-laryngologique

Clinique de pédiatrie sociale

Clinique de pneumo-phthisiologie

Clinique psychiatrique infantile

Clinique de puériculture

Clinique rhumatologique médicale et sociale

Clinique stomatologique

Clinique thérapeutique chirurgicale

Clinique thérapeutique médicale

Clinique urologique

Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)

Embryologie

Histoire de la médecine et de la chirurgie

Histologie

Hygiène et clinique de la première enfance

Hygiène et médecine préventive

Médecine légale

Médecine du Travail

Parasitologie

Pathologie chirurgicale

Pathologie exotique

Pathologie expérimentale et comparée

Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)

Pathologie médicale

Pathologie et thérapeutique générales

Pharmacologie et matière médicale

Physiologie

Physique médicale

Radiologie médicale

Technique chirurgicale

Thérapeutique

MM.

PETIT-DUTAILLIS (D.)

LACOMME (M.)

VARANGOT (J.)

LANTUEJOUL (P.)

RENARD (G.)

AUBIN (A.)

MARIE (J.)

BERNARD (E.)

MICHAUX (L.)

LELONG (M.)

COSTE (F.)

DECHAUME (M.)

SENEQUE (J.)

LEMAIRE (A.)

FEY (B.)

DJOURNO (A.)

GIROUD (A.)

SOULIE (P.)

VERNE (J.)

TURPIN (R.)

JOANNON (C.)

PIEDELIEVRE (R.)

DESOILLE (H.)

GALLIARD (H.)

COUVELAIRE (R.)

LAVIER (G.)

LENEGRE (J.)

MERKLEN (F.)

DECOURT (J.)

GARCIN (J.)

CHEYMOL (J.)

BINET (L.)

DOGNON A.

DESGREZ (H.)

PATEL (J.)

BROUET (G.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES

ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES.

Anatomie

Anatomie pathologique

MM.

DELMAS (A.) pr. s. ch.

CABROL (C.)

DEBEYRE (J.)

OLIVIER (G.)

GAUTHIER-VILLARS (Melle P.)

BUSSER (F.)

GOUXGOU (Ch.)

esthésiologie
stériologie
chimie médicale
logie médicale
cinologie
mato-Syphiligraphie
ectro-Radiologie
ryologie
matologie
stologie
rologie
giène
ladies Infectieuses
decine légale
decine du Travail
uro-chirurgie
urologie
stétrique
phthalmologie
hospédie
o-rhino-laryngologie
asitologie
hologie chirurgicale

MM.

N... N...

HAUDUROY (P.) pr.s.mh. (dét.)

NEVOT (A.) pr.s.ch.

CHRISTOL (D.)

TOURNIER (P.)

BARBIER (P.)

ETTORI (J.) pr.s.ch. (dét.)

DESGREZ (P.) pr.s.ch.

POLONOVSKI (J)

SCHAPIRA (G.)

BOURLIERE (F.)

N... N...

DUPERRAT (B.)

N...

TUCHMANN-DUPILESSIS (H.)

N... N...

COUJARD (R.) pr.s.ch.

N....

N....

CORNET (A.)

BOYER (J.) pr.s.ch.

DEPARIS (M.) pr.s.ch.

BASTIN (R.)

DEROBERT (L.) pr.s.ch.

GAULTIER (M.)

HADENGUE (A.)

ALBAHARY (C.)

DAVID (M.)

LHERMITTE (F.)

GRASSET (J.)

LE LORIER (G.)

LEPAGE (F.)

MERGER (R.)

MORIN (P.)

RAVINA (J.)

ROBEY (M.)

BRECEAT (P.)

DESVIGNES (P.)

JUDET (R.)

AUBRY (M.)

MADURO (R.)

BRUMPT (L.C.) pr.s.ch.

CHABAUD (A.)

RUDLER (J.) pr.s.ch. (dét.)

ABOULKER (P.)

BARCAT (J.)

CAUCHOIX (J.)

DUBOST (C.)

FAUREL (J.)

Pathologie chirurgicale

Pathologie expérimentale

Pathologie médicale

Pédiatrie

Pharmacologie

Physiologie

Physique médicale

Pneumo-Phtisiologie

Psychiatrie

Psychiatrie infantile

Rhumatologie

MM.

FLABEAU (F.)

GERMAIN (A.)

GOSSET (J.)

LAURENCE (G.)

LORTAT-JACOB (J.)

OLIVIER (Cl.)

POILLEUX (F.)

THOMERET (G.)

VERNE J.M.

N... N.;...

LOEPER (J.)

MAURICE (P.)

HAGUENAU (J.) pr.s.ch.

BOUDIN (G.)

BOUVIER (J/B.)

BRICAIRE (H.)

BRISSAUD (H.)

CASTAIGNE (P.)

CONTE (M.)

DEROT (M.)

DOMART (A.)

LAMOTTE (M.)

LAROCHE (C.P.)

MACREZ (Cl.)

MILLIEZ (P.)

PEQUIGNOT (H.)

RAMBERT (P.)

ROYER (P.)

THIEFFRY (St.)

TURIAF (J.)

WOLFROMM (R.)

N....

N....

JOSEPH (R.)

MOZZICONACCI (P.)

POLONOVSKY (Cl.)

DEVY (Melle J.) pr.s.ch.

N....

BARJETON (D.) pr.s.ch.

PARROT (J.) pr.s.ch.

DEJOURS (P.)

GOUGEROT (L.)

N....

KREIS (B.)

PICHOT (P.)

N...

DELBARRE (F.)

Stomatologie

Thérapeutique

Urologie

MM.

{ CERNEA (P.)
{ CHAPUT (Mme. A.)
{ CHASSAGNE (P.)
{ PERRAULT (M.)
KUSS (R.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

Clinique chirurgicale

Clinique médicale

Clinique neurologique

Clinique obstétricale

Clinique ophtalmologique

Clinique pédiatrique

Clinique psychiatrique

MM.

{ AMELINE (A.)
{ HUGUIER (J.)
{ LEGER (L.)
{ PADCVANI (P.)
{ ROUX (M.)
{ DREYFUS (Gilbert)
{ KOURILSKY (R.)
de SEZE (S.)
MAYER (M.)
OFFRET (G.)
LAPLANE (R.)
BARUK (H.)

Secrétaire général de la Faculté
Secrétaire

M. MOREL (J.)
Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction
Conservateurs

Bibliothécaires

M. le Docteur HAHN (A.)
Melles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.M.)
{ Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.)
{ LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

A mon Grand - Père,

En effectueux témoignage de mes sentiments filiaux

A mon Père et à ma Mère,

En reconnaissance de qu'ils ont fait pour moi,

Avec l'expression de toute mon affection .

A ma Soeur,

En témoignage de ma vive affection.

A Messieurs les Professeurs de l'Institut Océanographique
et à leurs Collaborateurs scientifiques.

A mes Camarades de la Croix-Rouge Française
et du Groupe Médical de Secours.

A ma Famille

A mes Amis

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur M. L E L O N G

Professeur de Clinique de Puériculture à la Faculté de Médecine de
PARIS,

Directeur de l'Ecole de Puériculture ,
Médecin des Hôpitaux,

Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de notre Jury de Thèse ,

EN TEMOIGNAGE DE PROFONDE RECONNAISSANCE

ET DE RESPECTUEUSE ADMIRATION .

A Monsieur le Docteur G. B R E C H M A N N ,

Qui nous a suggéré le sujet de ce travail
et nous a fait bénéficier de sa bienveillante compétence

Nous lui exprimons notre respectueuse gratitude.

A Messieurs les Membres de notre Jury de Thèse,

A nos Maîtres des Hôpitaux de PARIS.

P R E A M B U L E

Les intoxications accidentelles thérapeutiques prennent actuellement, et depuis 1940, une importance chaque jour plus grande. La guerre a malheureusement eu pour corollaire toutes les misères qu'elle engendre habituellement : l'exode, jetant sur les routes de nombreux individus dans une promiscuité lamentable, a amené une dissémination des germes pathogènes ; et nul maintenant ne songe à diminuer l'importance de son rôle dans l'accroissement de fréquence des dermatoses et des infections - cutanées surtout - dont, après dix années, nous voyons encore l'effet.

Les conditions de vie, d'une particulière précarité au point de vue de la nutrition entr'autres, ont provoqué, dans ces dernières années, non seulement chez les adultes, mais aussi chez les enfants, des déficiences physiologiques et métaboliques, - en particulier des avitaminoses - dont les effets ont souvent survécu à la cessation de la cause.

En outre, la diminution de personnel dans nos établissements hospitaliers, la difficulté de remplacer le matériel hors d'usage et dont le manque se fait encore sentir actuellement, ont créé des conditions, adjuvantes certes, mais non négligeables, qui n'ont pas cessé de se faire sentir dans la propagation des accidents thérapeutiques qui sont le sujet de ce travail.

Pour essayer de remédier à ces déficiences de tous ordres, les Cliniciens ont cherché à préciser les normes des traitements habituels ; les chercheurs, de leur côté, ont mis à la disposition des médecins des produits nouveaux comme, par exemple, les anti-histaminiques de synthèse, les antibiotiques et les véhicules-retard.

Cependant, ce bouleversement, si bénéfique pour les malades, n'a pas été acquis sans des tâtonnements, des errements parfois et souvent aussi des difficultés tenant au fait que les médications agissent sur des organismes débilisés ou dont le comportement diffère de celui qu'on était en droit d'espérer d'après les expériences de laboratoire ou les nombreuses observations de référence ; tant il est vrai que chaque malade est un cas particulier qu'il faut étudier soigneusement avant de le soumettre au traitement qui réussit habituellement pour le plus grand nombre.

Ces intoxications thérapeutiques nous ont paru intéressantes à étudier ; et notre but, ici, est d'associer aux observations que nous avons eu l'occasion de faire chez les nourrissons et les enfants les exemples qui nous ont été fournis par des Médecins amis et les études de nos Maîtres publiées dans les Sociétés Savantes.

Nous resterons, le plus souvent, sur le strict plan clinique ; nous contentant de proposer des explications dans certaines cas.

Nous bornerons notre propos aux intoxications thérapeutiques accidentelles survenues chez le nourrisson et l'enfant après les médications sulfamidiques et antibiotiques, après administration d'anti-histaminiques de synthèse et après traitement, souvent inconsidéré, de vitamines à trop fortes doses.

Nous voudrions aussi attirer l'attention sur le fait que certains médicaments, que l'on croit habituellement anodins, peuvent parfois léser gravement les organismes des enfants.

INTOXICATIONS DUES

aux TRAITEMENTS PAR LES SULFAMIDES

Les sulfamides, du fait de leur grande valeur bactériostatique et bactériolytique, jouissent d'une grande faveur, non seulement parmi les médecins, mais aussi parmi les malades. Leur diffusion exagérée dans le public a malheureusement entraîné des abus regrettables et fut trop souvent à la base d'intoxications ; fréquemment, elles furent bénignes et aboutirent assez vite à la guérison ; quelquefois, des complications secondaires firent craindre l'évolution fatale, qui survint cependant dans quelques cas.

En dehors de l'intoxication vraie, on note, dans une grande proportion de cas, des troubles de résorption rapide, ne nécessitant pas la suppression de la médication.

Assez souvent, l'administration d'un sulfamide est suivie, chez l'enfant, de céphalée, de vertiges et d'éblouissements, de bourdonnements d'oreilles, voire de troubles ou d'impossibilité à la marche. On voit aussi de la somnolence et, en particulier avec la Sulfapyridine, de l'anorexie, des nausées et des vomissements, de la diarrhée, évoquant parfois, par leur importance, le diagnostic de méningite.

- La cyanose survient surtout en cas d'emploi de sulfanilamide ; elle apparaît parfois dès le début de l'absorption du médicament pour disparaître soit quelquefois en cours de traitement, en tout cas, toujours à la fin. Elle est très variable, allant du léger blouissement localisé aux lèvres ou aux ongles, jusque, rarement, à une coloration ardoisée de tout le corps.

Due à la présence dans le sang, selon le sulfamide employé, de méthémoglobine, de sulfhémoglobine ou de porphyrines, la cyanose, si elle n'est pas accompagnée d'anémie, n'est pas une complication sérieuse.

Elle semble cependant augmenter d'intensité avec l'altitude et, surtout, il nous paraît important d'attirer l'attention sur les dangers que peut présenter la navigation aérienne pour les petits malades traités avec des sulfamides.

F.P. MACKIE a montré le premier que, pour les aviateurs et les passagers traités par sulfamides, le plafond d'altitude est diminué de 1.500 mètres au moins.

Il nous paraît intéressant de rappeler à ce propos le cas du jeune Jean-Pierre R..., âgé de 3 ans 1/2, que nous avons observé en août 1948. Ce bel enfant (14 kg., 0,93 m.) originaire de Rabat, était traité pour amygdalite et séquelles d'otite par 4 g. de Sulfanilamide (1162 F) par jour et semblait supporter la médication sans difficulté ; mais, au cours du voyage aérien, une cyanose apparut, croissant progressivement malgré les vêtements chauds et les moyens de réchauffement mis à sa disposition.

A l'examen, on note, au niveau du tronc et de l'abdomen, une cyanose discrète ; les extrémités, très froides, étaient de couleur bleu ardoisée, les oreilles, le lobule du nez, les mains et les pieds, bleu très foncé. La respiration, très rapide avec battant des ailes du nez, léger tirage sus- et sous-sternal, aurait pu faire penser à une bronchopneumonie si ce n'était l'absence de signes d'auscultation et la diminution de la température centrale (36,2°).

Mis à la pénicilline (500.000 Unités en injections sous-cutanées par 24 heures), après suppression du sulfamide et placé sous une tente à oxygène au débit habituel, l'enfant recouvrait progressivement sa carnation et son rythme respiratoire normaux et 48 heures après, retrouvait complètement son entrain et son habitus antérieurs. Le 1162 F, redonné aux mêmes doses progressivement, était à nouveau bien toléré.

- La fièvre, dont la nature toxique ne peut être affirmée que si la maladie originale n'est pas normalement fébrile, ou si la température revient à la normale après la cessation du traitement, peut apparaître à n'importe quel moment du traitement et prendre toutes les allures cliniques.

Elle est, en particulier, soudaine et violente dès la première dose quand l'enfant a déjà connu peu de temps avant une médication sulfamidée. La pyrexie peut s'accompagner de frissons et subsiste 2 à 3 jours après que la médication a été arrêtée.

MM. GUERNEZ et MURIEZ observent qu'on peut voir survenir une reprise isolée de la température pendant quelques jours (type accident du 9ème jour) sans autre contexte clinique.

- Des réactions cutanées fugaces surviennent parfois, morbilliformes, scarlatiniformes, voire purpuriques et ne sont pas nécessairement le résultat d'une dose trop forte.

- Les éruptions médicamenteuses, érythémato-nodulaires, fréquemment observées, surtout avec le sulfathiazol, soit le premier jour du traitement, soit, dans 50 % des cas, vers le 2ème ou le 3ème jour, peuvent apparaître plus tardivement (le 5ème jour dans un cas de JANET et le 8ème jour dans un cas de GRENET); elles sont caractérisées par de nombreux nodules saillants, enchâssés dans le derme, en général petits, siégeant au niveau de la face externe des membres, exceptionnellement sur le thorax et l'abdomen ; d'abord rouges, ces nodules deviennent violacés, douloureux spontanément et à la pression, et disparaissent vite. Dans la plupart des cas, les éléments nodulaires prédominent, mais quelquefois l'érythème tend à prendre le caractère polymorphe, il peut s'accompagner de conjonctivite bilatérale intense avec larmoiement et photophobie, de fièvre, de douleurs articulaires, celles-ci souvent difficiles à mettre en évidence ; il n'existe, le plus souvent, qu'une seule poussée.

Dans certains cas, à l'exanthème, peut s'associer un énanthème buccal, voire vulvaire, comme l'ont observé MM. BLECHMANN et FRANÇOIS ainsi que M. NOUN.

On peut voir aussi survenir, soit immédiatement, soit vers le 20ème jour, des réactions eczématiformes, parfois nettement eczémateuses et qui, exceptionnellement, peuvent conduire à l'érythrodermie (EULER a même publié un cas d'érythrodermie exfoliatrice qui s'est terminée par la mort). Parfois aussi, on peut noter un certain degré d'œdème accompagnant l'éruption.

Sauf les cas de réactions purpuriques ou eczématiformes, ces érythèmes médicamenteux ne paraissent pas devoir faire suspendre le traitement ; mais, évidemment, exigent une surveillance attentive du malade et commandent de rechercher les premiers symptômes des formes plus graves de l'intoxication : il faut, en particulier, s'acharner à dépister l'apparition des troubles sanguins.

Dans l'ensemble, plus précoce que les autres manifestations toxiques de la sulfamidothérapie, il ne paraît pas y avoir de rapport entre la dose de sulfamide donnée et l'apparition de l'éruption.

- L'anémie discrète, de degré variable, souvent faible, est de règle, se réparant assez vite et même en dehors de toute médication hématopoïétique après le traitement. Elle s'associe parfois à des ictères de type hémolytique qui peuvent en aggraver le pronostic.

- La granulocytopénie est, elle aussi, de règle, faisant toujours planer sur le patient une menace d'agranulocytose qui, fort heureusement, se réalise rarement, mais impose au médecin de suivre les enfants à l'aide de la numération globulaire en cas de nécessité de prolonger le traitement plus de quatre à cinq jours. La diminution du nombre des globules blancs apparaît, en général, en cours du traitement, mais elle peut se révéler aussi plusieurs jours après l'usage du sulfamide ; elle est alors annoncée par une éosinophilie qui peut atteindre 10 %.

- Au cours d'un traitement sulfamidé, l'urine, diminuée de volume, surtout avec la sulfapyridine, contient fréquemment de l'urobilino quoiqu'il n'y ait pas d'ictère récent : il existe aussi de la bilirubinémie ; quelquefois aussi un examen attentif révèle la présence d'une hématurie occulte, microscopique.

- Les réactions cérébrales sont occasionnelles et se manifestent par de l'excitation et des spasmes nerveux ; si l'enfant est âgé pour qu'on puisse les mettre en évidence, de la désorientation et un certain degré de délire peuvent apparaître.

Cependant, MM. LELONG et TETREAU ont pu, dans le cas particulier de la méningite cérébro-spinale, rattacher au 1162 F l'herpès tardif survenant après le 3ème jour du traitement, les érythèmes roséoliformes ou purpuriques, certaines céphalées et surtout la fièvre sous toutes ses modalités cliniques : tous symptômes engeaisants qui laissent le médecin anxieux de savoir s'il doit les rattacher à l'affection causale et augmenter la dose de sulfamides ou s'il faut les attribuer à la médication qu'il devra diminuer ; c'est alors le laboratoire qui tranche en recherchant, dans le liquide céphalo-rachidien, la présence de germes et en y dosant les sulfamides ainsi que dans le sang.

Le nourrisson, comme l'a montré M. RIBADEAU-DUMAS, tolère en général assez bien les sulfamides s'ils sont donnés, même à fortes doses, mais pendant un temps très court. Il donne à un nourrisson normal de 3 jours : 3 g. - 3 jours : 2 g. et 3 jours : 1 g. sans inconvénient et, pour lui, les accidents surviendraient si l'on maintient trop longtemps les doses élevées. Il faut surtout craindre l'intoxication chez les prématurés et les débiles : leur constitution hématologique fragile doit faire redouter avant tout les complications sanguines et l'ictère.

Mais, dans tous les cas, et quel que soit l'âge du jeune malade, les troubles tiennent à la prolongation et surtout à la répétition à des intervalles trop brefs des épisodes infectieux nécessitant, de ce fait, des doses considérables de sulfamides.

Au fur et à mesure que se développent les préparations diverses contenant des sulfamides, et leur emploi pour des affections minimes, le médecin est obligé, en présence d'une affection sérieuse ou grave, de donner une dose plus importante de la médication pour obtenir le même résultat et c'est bien souvent le point de départ d'une intoxication, l'organisme des enfants ne supportant pas toujours le surcroît de chimiothérapie.

Dans la genèse de ces agressions d'origine thérapeutique, on retrouve, non seulement l'absorption de médication sulfamidée conseillée par l'entourage, mais surtout l'abus de la sulfamidothérapie locale. La plus souvent, il s'agit d'une poudre contenant des sulfamides, prescrite à juste titre, mais dont l'emploi a été continué trop longtemps, soit parce que la famille espère des sulfamides une action eutrophisante, soit, comme on peut souvent l'entendre dire, pour "terminer le flacon".

On observera alors fréquemment des cas comparables à celui que rapporte G. GARNIER. Il s'agit d'une petite fille de 2 ans 1/2 qui présentait, au niveau du visage et d'un bras, une dermatite érythémato-prurigineuse en plaques plus ou moins étendus, eczématiformes avec quelques lésions disséminées sur tout le corps.

M. GARNIER apprend qu'une égratignure de l'avant-bras a été soignée par mercurochrome et, depuis 5 jours, par 1162 F. Dès le lendemain, le pourtour de la plaie est devenu rouge et suintant ; en 3 jours, le visage devint oedématisé, rouge, parsemé de vésicules. Sur l'avant-bras, il existe un placard érythémato-oedémateux avec phlyctènes et suintement important.

Tout rentre dans l'ordre sous l'action des colorants, après suppression des sulfamides. 15 jours plus tard, pour des phénomènes infectieux à point de départ rhinopharyngé, un autre médecin prescrit du sulfathiazole. Dès le lendemain : température à 40°, asthénie, prostration et apparition d'un érythème scarlatiniforme.

La cessation complète de la thérapeutique entraîne la disparition quasi instantanée des troubles.

De nombreux auteurs ont insisté sur le caractère plus intense des éruptions secondaires qui mettent en outre plus longtemps à rétrocéder : des récidives ont été notées pendant plusieurs mois et jusqu'à deux ans à la suite, soit d'application de poudre, soit d'ingestion de comprimés de sulfamides chez des sujets déjà sensibilisés au produit. Il semble aussi que la désinfection antérieure à la thérapeutique sulfamidée par le mercurochrome, la solution de Dequin, la liqueur de Labarraque, favoriserait la production de la dermatite qui prendrait alors le caractère suintant.

Il nous a été donné récemment d'examiner un nourrisson de six semaines qui, pour un érythème du siège, avait été traité par le mercurochrome et la poudre de sulfamides largement et trop longtemps employés. Douze jours après le début du traitement, l'enfant présente une éruption papulo-vésiculeuse presque généralisée, mais prédominant surtout aux plis de flexion et à la partie postérieure des cuisses, aux bras et à la face ; les muqueuses, le cuir chevelu, le sillon rétro-auriculaire étant rigoureusement indemnes. La peau, très chaude, siège d'un prurit intense, présente de nombreuses lésions de grattage et des croûtes brunâtres, à côté de nombreuses vésicules, arrondies, de la taille d'une tête d'épingle, certaines contenant du liquide clair, d'autres du liquide louche ; tous ces éléments coexistants semblent d'âge différent. Il y aurait eu, au dire de la mère, deux ou trois poussées en 24 heures.

Sous l'action du traitement (antihistaminiques de synthèse, poudre d'amidon) les vésicules s'affaissent en 2 ou 3 jours et desquament en 7 ou 8. L'érythème fessier fut secondairement traité par les moyens habituels.

Il faut cependant toujours différencier l'action toxique de la sulfamidothérapie locale proprement dite des dermatites par photosensibilisation dont les manifestations sont plus fréquentes et plus nettes au printemps et à l'été qu'en hiver et en automne. L'affection, bien connue des dermatologues chez les adultes, est moins fréquente chez l'enfant. Elle nécessite une exposition au soleil, au cours de traitement sulfamidé, mais peut, dans certains cas, apparaître quand l'enfant a subi antérieurement, voire postérieurement à sa cure, une insolation prolongée : ce qui est surtout nettement réalisé lors de vacances estivales à la mer ou de séjours hivernaux en montagne.

Un exemple particulièrement frappant nous fut donné par la jeune Denise A., en 1948 ; cette enfant, bien constituée, âgée de 8 ans, présente, au retour d'une colonie de vacances sur une plage de l'Atlantique, une dermatose eczématiforme, très prurigineuse, avec des lésions de grattage, très importante,

généralisée à tout le corps, mais nettement plus marquée sur la face, les avant-bras, les jambes. Au niveau de la partie supérieure du thorax et du cou, les placards érythémato-vésiculeux épousaient la forme du maillot de bains que l'enfant portait. On notait, d'autre part, un œdème discret de la face et des paupières avec conjonctivite et photophobie, une température de 38,3° et un certain degré d'esthénie. Pas d'albuminurie.

Nous avons alors appris que, au cours de son séjour, l'enfant avait eu une phlyctène forcée au talon et que, pour éviter l'apparition de la purulence, elle avait été méthodiquement et abondamment poudrée, trois fois par jour, avec du 1162 F.

SIDI et Mademoiselle DOBKEVITCH ont signalé la relative fréquence, chez des sujets déjà sensibilisés au para-amino-phényl-sulfamide, de la possibilité de voir survenir une polysensibilisation à tous les produits renfermant un groupement chimique en position "para", en particulier aux anesthésiques de synthèse comme le Novocaïne (chlorhydrate de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol).

Ces mêmes auteurs ont aussi observé que les accidents sont encore plus sérieux, voire d'une extrême gravité, si de tels sujets absorbent des sulfamides par os, sans qu'il y ait eu de nouvelle exposition au soleil.

Nous avons eu, pour notre part, affaire à une telle polysensibilisation sans savoir su définir quel était exactement l'agent causal dans le cas suivant :

En Septembre 1949, nous avons observé une enfant de 4 ans qui, pour participer à un bal d'enfants, avait reçu une teinture capillaire au paraphénylène isomère et qui, simultanément, pour une rhinopharyngite bénigne, avait pris des tablettes sulfamidées à 0,30 g., six par jour pendant 2 jours.

Cette enfant, fille d'asthmatique et n'ayant elle-même eu aucune manifestation allergique, présentait une dermite aiguë de la face et des membres avec une ébauche d'érythrodermie avec température à 40°, du délire, de la somnolence, avec un aspect typhoïde inquiétant, sans aucune modification de la formule sanguine.

500.000 U.O. de Pénicilline G furent injectés en 24 heures sans résultat. En quelques heures, le tableau changea complètement sous l'influence de 3 comprimés de 3277 RP (Phénergen) ; la guérison fut obtenue en 4 jours par la prise quotidienne de 1 comprimé de 3277 RP complétée par des onctions locales de 0,05 g. de solution de phénergen dans 40 cc. de polyvinylpyrrolidone.

Malgré leur apparence de haute gravité, les intoxications dues à l'absorption percutanée de sulfamides et aux troubles secondaires qu'elle peut causer, n'entraînent pas de séquelles graves comme le font trop souvent les injections d'un produit sulfamidé.

Quoique de nombreux auteurs aient attiré l'attention sur elles, les injections intra-rachidiennes de sulfapyridine (693 MB) sont encore quelquefois à la base d'infirmités importantes et définitives.

Déjà en Septembre 1940, MM. FORT et IGERT, entre autres, insistaient sur les monoplégies flasques accompagnées de troubles trophiques et concluaient ainsi leur étude :

"Il est permis de penser que le produit sodé trouve, au niveau des racines lombo-sacrées, qui cheminent dans l'espace sous-arachnoïdien et baignent dans le liquide céphalo-rachidien, des points d'attaque pour son action neurolytique ; la position anatomique favorise l'accumulation des éléments figurés, mais aussi celle des déchets toxiques. La localisation unilatérale, ou à prédominance unilatérale pourrait alors s'expliquer par le décubitus latéral, position habituelle du malade au moment de l'injection ou dans les heures ou les jours qui suivent.

"Les cloisonnements fréquemment observés chez ces malades dans un délai très court après les injections intra-rachidiennes tendent à prouver l'intensité de la réaction locale génératrice d'adhérences sous l'effet irritant du produit."

De leur côté, MM. F.M. LEVY et BOULARD ont récemment rapporté une observation montrant le devenir d'un enfant victime d'injections intra-rachidiennes de 693 MB.

Il s'agit d'un garçon de 9 ans 1/2 pour lequel on avait conclu à une arthropathie d'origine nerveuse, interprétée dans un service spécialisé comme tumeur blanche du genou.

L'examen montre une cypho-scoliose dorsale, importante, avec des troubles trophiques : le genou gauche, déformé, apparaît plus gros que le droit, avec luxation en dehors de la rotule au cours des mouvements passifs de flexion ; la tibio-tarsienne gauche est tassée et élargie avec ulcération plantaire à la face inférieure du talon gauche large de 3 cm., atone et indolore. Il existe une atrophie musculaire de la cuisse et du mollet gauche avec léger raccourcissement du membre inférieur gauche.

Les troubles moteurs sont caractérisés par une parésie dudit membre portant surtout sur les extenseurs (la flexion volontaire est possible), de l'hyperextensibilité musculaire au niveau du genou et de la hanche gauche et une faiblesse des muscles abdominaux et vertébraux gauches expliquant la cypho-scoliose.

Les réflexes tendineux, rotulien et achilléen, normaux à droite, sont abolis à gauche.

Au point de vue sensitif, perte de la sensibilité superficielle à tous les modes sur toute la surface du membre inférieur et l'hémi-tronc gauches, en avant et en arrière jusqu'à la limite supérieure située à trois travers de doigt au-dessus du mamelon et correspondant au segment médullaire D₆. La zone d'anesthésie déborde l'anus du côté droit ; on note aussi des troubles de la sensibilité profonde (perte du sens des attitudes des orteils, non perception du diapason) du côté gauche.

Il existe des troubles sphinctériens, et urinaires.

Le reste de l'examen est normal.

La radiographie du genou et du pied gauches montre seulement un certain degré de décalcification globale par comparaison avec le côté droit et une légère hypertrophie des extrémités inférieures du péroné et du tibia gauches avec tassement des os du tarso.

Le B.W. est négatif chez l'enfant et les parents, le liquide céphalo-rachidien normal.

On évoque alors la syringomyélie, mais ici la perte de sensibilité est totale sans dissociation ; de plus, la localisation en est rare au membre inférieur.

L'examen électrique montre une réaction de dégénérescence partielle des muscles du membre inférieur gauche.

On a fait une enquête qui a montré qu'à l'âge de 23 mois, l'enfant avait eu une méningite à bacille de Pfeiffer ayant nécessité l'injection intrarachidienne de soludagénan, que la paralysie et les troubles sensitifs s'étaient manifestés quelques jours après ce traitement sans avoir tendance à régresser depuis lors.

Dans un cas semblable, MM. CORNIL, ROGER et PAILLAS, ayant fait des coupes dans la moëlle, ont trouvé que les lésions siègent à la queue de cheval et dans la moëlle lombo-sacrée. Au fur et à mesure qu'on s'élève, les lésions sont moins importantes pour se cantonner finalement au seul cordon postérieur (Thèse de H. ROBERT). Ces lésions consistent en un épaississement fibreux des méninges avec symphyse arachnoïdo-médullaire, destruction à peu près complète des racines, myélite nécrotique détruisant l'axe spinal sauf sa partie toute antérieure.

Dans les segments supérieurs, l'axe nerveux présente des lésions de démyélinisation ascendante systématisée aux fibres longues et remontant jusqu'à la moëlle dorsale et cervicale.

Il semble que ce n'est pas impunément que l'on puisse injecter le 693 MB (soludagénan) même en dehors du rachis, tout au moins chez l'enfant.

M. FERRU cite le cas d'une fillette de 4 ans qui, au cours d'une péritonite à pneumocoques, a reçu 10 injections quotidiennes intra-fossières, pendant plusieurs jours, de soludagénan alternativement à droite et à gauche, à la dose de 3 cc. chaque fois, complétées par 20 cc. de sérum anti-pneumococcique ; deux mois après sa guérison, l'enfant ne peut se servir de sa jambe droite dont le mollet dépérit (1 cm. de diamètre de moins que du côté sain), le pied traîne et paraît insensible.

La paralysie est frappante : stépage, abolition des mouvements de flexion quoique l'extension soit conservée. Les réflexes tendineux et cutanés, normaux à gauche, sont abolis à droite, sauf le rotulien qui est égal des deux côtés. L'anesthésie semble complète sur le pied droit et la partie inférieure de la jambe, ce qui sera confirmé ultérieurement par une brûlure inconsciente des orteils, la température locale du pied droit est nettement abaissée.

La chronaximétrie, mesurée par M. BOURGUIGNON, montre que les grand et petit sciatiques droits sont atteints de dégénérescence à des degrés divers, mais qu'un processus de régénération est en cours (2. VI. 42). Après diélectrolyse d'iode faite de Juin à Novembre 1942, on note une amélioration de la marche et des réponses neuro-musculaires aux excitations électriques.

La localisation de la sensibilité objective dans le territoire du sciatique droit témoigne en faveur d'une action toxique directe du 693 MB et permet d'éliminer l'imprégnation générale comme dans le cas d'une polynévrite sulfamidique.

De son côté, M. Robert CLEMENT insiste pour que les injections soient bien faites en leur point d'élection si l'on ne veut voir survenir des accidents comparables à celui d'un garçonnet de 7 ans qui, vu 5 mois après avoir reçu des injections de soludagénan, faites trop bas, présente une paralysie immédiate avec sensation de "pied coupé" complète, du territoire moteur du sciatique poplité externe et du sciatique poplité interne, avec réaction de dégénérescence totale à ce niveau et partielle pour les muscles postérieurs de la cuisse avec atrophie des muscles du mollet.

Béjà d'un pronostic parfois redoutable chez le jeune enfant, les injections de solutions sulfamidées ne paraissent pas être dépourvues de danger chez le nourrisson, comme l'ont montré beaucoup d'auteurs, en particulier MM. LEVEQUE, PERROT et BOURDIN, qui ont publié une série d'observations caractéristiques :

- 1.- Une fille de 2 mois reçoit en injections intra-musculaires fessières au point d'élection, pour un syndrome cholériforme, 1/2 cc. par jour de Dagénan à 33 % pendant 10 jours et sort guérie après 26 jours d'hospitalisation. Un mois plus tard, on constate une immobilité et une hypotonie des deux membres inférieurs, avec abolition des 2 réflexes achilléens qui, paraissent suspects, font pratiquer un examen électrique. Celui-ci montre une réaction de dégénérescence partielle des 2 sciatiques poplités externes et du sciatique poplité interne gauche, avec réaction de dégénérescence totale du sciatique poplité interne droit. La diélectrolyse, la vitaminothérapie, les massages et la mobilisation sont sans effet notable.
- 2.- Pour lutter contre un syndrome toxique, chez une fille de 2 mois, il est pratiqué les 5, 6, 7, 8 Avril 1943, une injection quotidienne de 1 cc. de soludagénan (1 g.) au point d'élection fessier.

Le 15 Mai 1943, alors que la partie semble gagnée, on s'aperçoit que l'enfant remue mal ses membres inférieurs, ses pieds sont ballants. Pas de douleur au tact ni à la pression, aucun trouble trophique n'apparaît, les réflexes

rotuliens existent, mais les achiléens sont abolis;

L'examen électrique montre une réaction de dégénérescence partielle des deux sciaticques poplités externes, surtout la gauche et des deux sciaticques poplités internes.

Malgré le traitement habituel, le pied se met en varus équin, nécessitant une botte plâtrée;

- 3.- A la suite d'une pyodermite importante et d'un syndrome atrophique aigu, dû en partie à une intolérance digestive absolue, on pratique les 8, 9, 10 Mars 1943 des injections intra-musculaires de Soludagénan (en tout 3 g.)

L'amélioration est considérable quand, le 17 Mai 1943, apparaît, sans douleur préalable, une hypotonie objectivée par le "pied ballant". Pas de troubles trophiques. Les réflexes sont présents sauf l'achilléen droit. L'examen électrique montre une réaction de dégénérescence totale du sciaticque poplité externe droit et une partielle du sciaticque poplité interne.

Après deux séries de diélectrolyse : amélioration sensible et, en Septembre 1943, l'extension semble être redevenue normale, le pied ne tombe plus, la réaction de dégénérescence partielle en voie d'amélioration à l'examen électrique.

- 4.- Une fille de 7 mois reçoit, pour un syndrome toxique, 2 g. de 2255 RP (solufontamide), soit 2 cc. pendant 3 jours selon la technique habituelle. Au bout de 4 jours, on s'aperçoit que le pied est ballant avec disparition du réflexe achilléen gauche. L'enfant meurt de son syndrome toxique.

Il faut, semble-t-il, là encore, attribuer à un processus neurolytique local de la solution sulfamidée les accidents survenus, peut-être, est-ce l'alcalinité du solvant qui est en cause, quoique réserve puisse être faite puisque la solufontamide est une solution à pH neutre. Mais il paraît possible de faire jouer un rôle à la prédisposition des tissus de certains sujets à laisser diffuser les liquides injectés, prédisposition qui ne peut évidemment se manifester qu'en cas de produit agressif pour un élément capital, ici le nerf, comme c'est souvent le cas pour les sulfamides et, en particulier, pour le 693 MB.

Dans d'autres cas, on peut assister à une véritable agression toxique d'ordre général, et notamment l'accentuation de symptômes nerveux au cours d'une méningite.

Des observations de JOHNSTONE et FORGACS nous paraissent caractéristiques à cet égard :

1.- Le 13 Juillet 1940, une fille de 7 ans est admise dans leur service, somnolente mais non inconsciente et répondant aux questions. On note de la rigidité des muscles de la nuque, pas de pétéchies. La ponction lombaire ramène un liquide trouble contenant des méningocoques.

La sulfapyridine, impossible à donner per os, est administrée en injections intra-musculaires à raison de 3 cc. de solution toutes les 3 heures pendant les 48 heures suivantes.

Le 15, l'enfant est encore confuse et insomnique. Le liquide reste trouble et hypertendu. Elle reçoit en injections intra-musculaires 2 cc. toutes les 6 heures.

Le 16, le liquide céphalo-rachidien est légèrement opalescent sous une pression normale, mais la stupeur, la confusion et l'irritabilité persistent.

Le 17, elle peut prendre la médication per os (1 g. toutes les 6 heures) et, comme l'on soupçonne que le médicament est responsable de la discordance entre les résultats cliniques et les examens de laboratoire, on le diminue pour le suspendre le 18.

Le 19, elle parle, répond aux questions simples, tandis que la rigidité de la nuque disparaît.

Le 20, elle est presque normale, le syndrome clinique disparaît, sauf la température qui se maintient à 38,3°. Pour lutter contre cette fièvre, on donne à nouveau 1 g. de sulfapyridine toutes les 8 heures.

Le 21, la rigidité réapparaît ainsi que les vomissements. Le liquide céphalo-rachidien reste en tous points normal.

On arrête alors définitivement le traitement et la convalescence se fait très vite et sans incident.

2.- Une fillette de 11 ans, vue 24 heures après les premiers signes (vomissements et céphalée) répond clairement aux questions et n'a pas d'irritabilité. Elle présente une forte flexion de la tête et une attitude en chien de fusil. Pas de pétéchies, mais le liquide céphalo-rachidien hypertendu et trouble contient des méningocoques. Elle reçoit alors per os 1,5 g. d'emblée de sulfapyridine, puis 1 g. toutes les 4 heures pendant 48 heures.

Le lendemain, malgré une amélioration du syndrome biologique et une absence de céphalées et d'agitation, les contractures étaient plus importantes,

Et le surlendemain, l'agitation apparaît.

Le 4ème jour de l'affection, le liquide céphalo-rachidien est normal, quoique légèrement opalescent ; cependant, la rigidité a encore augmenté et le malade est confuse et presque inabordable. La médication est supprimée dans la nuit. Le lendemain matin, l'enfant est redevenue raisonnable, les contractures sont beaucoup moins importantes. La guérison est très rapide.

Il semble que l'on puisse affirmer que la seule toxicité pour l'organisme est en cause comme peut le montrer la guérison rapide de ce syndrome pseudo-méningitique par la suppression du sulfamide. Il s'agit bien d'une intoxication thérapeutique d'ordre général et non plus d'un processus neurolytique local puisque l'absorption par os seule est capable de l'engendrer. Toute la difficulté réside dans le diagnostic. Il est relativement aisé à poser lorsqu'il existe une période de latence ; mais, dans certains cas, il est possible de voir le processus microbien évoluer parallèlement à celui de l'intoxication. On ne peut alors se fonder que sur le résultat de l'examen bactériologique du liquide céphalo-rachidien pour savoir s'il s'agit d'une sulfamido-résistance ou d'une agression générale due aux sulfamides.

Il paraît difficile actuellement de prévoir quels malades feront plus volontiers de telles intoxications, sauf les cas, assez rares, où l'on a la notion d'accidents antérieurs, car il ne semble pas exister de parallélisme entre la concentration dans le sang ou dans le liquide céphalo-rachidien du sulfamide et l'apparition de réactions toxiques. On doit, à notre sens, faire appel à l'idiosyncrasie ou à une allergie personnelle acquise du malade pour expliquer de tels accidents.

Il ressort néanmoins de l'expérience qu'on en a actuellement que leur apparition est moins fréquente chez les adultes que chez les enfants. Parmi ces derniers, ceux qui sont le plus exposés à faire des accidents graves sont ceux qui reçoivent la médication par voie parentérale.

Il nous faut aussi signaler, comme TIXIER et LAJOUANINE l'ont rapporté, la possibilité, assez rare néanmoins, de comas avec acétonémie au cours des traitements sulfamidés. Ces graves accidents apparaissent en général brusquement, malgré une alcalinisation normale de l'organisme. Alors que l'affection semble jugulée, que les signes méningés s'améliorent, l'odeur acétonémique de l'haleine, la constatation d'acétone dans l'urine, ne permettent pas de douter de l'acétonémie. L'azotémie est habituelle.

Les auteurs ne croient pas qu'il faille incriminer les fortes doses de sulfamides, ni cesser le traitement en cas d'acétonémie ; mais ils insistent sur l'importance de la rechloruration des malades traités aux sulfamides, au même titre que leur alcalinisation.

La sulfamidothérapie, en effet, entraîne des désordres humoraux, parfois importants, mais il semble que leur action est presque toujours nocive à des degrés divers sur la fonction rénale malgré toutes les précautions habituellement prises. Même en dehors de manifestation patente, on peut, surtout chez de jeunes malades, remarquer une diminution de la diurèse. Chez certains sujets prédisposés, ou dans le cas d'une absorption massive de sulfamides, on peut assister à une oligurie marquée, voire à une anurie, entraînant chez ces enfants des accidents sérieux. Il faudra craindre surtout une telle éventualité chez les porteurs de tares hépatorénales, quoique l'observation d'hyperconcentration sulfamidée sanguine, avec accidents d'intolérance, soient possibles chez des sujets apparemment normaux, ces concentrations anormalement élevées étant dues à un défaut d'élimination passager, que, bien souvent, on ne peut justifier par des épreuves fonctionnelles rénales ultérieures. Dans ce cas, il faut rechercher l'étiologie dans le défaut d'absorption de liquide qu'il est parfois très difficile d'obtenir chez de jeunes enfants.

C'est une observation typique de ce genre d'anurie que rapportèrent WILSON et BILLINGSLEY :

Un garçon de 2 ans avait reçu, pour une pneumopathie bâtarde, 4 g. de solution alcalinisante toutes les 3 heures quand le diagnostic de broncho-pneumonie posé, il reçut en tout 1,50 g. en 24 heures de sulfapyridine et l'affection fut enrayée.

Deux jours après, les urines diminuent et deviennent rouges, puis l'oligurie s'aggrave pour aboutir, le 12 Décembre, à une quasi anurie. L'examen clinique ne montre que des râles diffus aux bases, un catarrhe naso-pharyngé et de grosses amygdales infectées. La formule sanguine montre :

Hématies : 4.500.000

Hémoglobine : 85 %

Leucocytes : 17.200 avec

lymphocytes	62 %
polynucléaires neutrophiles ...	32 %
" basophiles	1 %
" éosinophiles ...	1 %
mononucléaires	4 %

Du fait de l'absence de commémoratifs, il reçoit à l'hôpital encore 1,50 g. de sulfapyridine et du bicarbonate de soude à dose convenable. L'anurie est alors complète.

On l'hydrate au maximum (ingestion de liquide, sérum sous-cutané et 500 cc. intra-veineux). Des œdèmes apparaissent et augmentent rapidement, tandis que l'état général faiblit et que surviennent de la somnolence et une très grande hyporesthésie cutanée avec infiltration de tout le tissu sous-cutané.

Après 96 heures de cet état, une cystoscopie sous anesthésie est pratiquée le 17.XII qui montre : absence d'urine dans la vessie trigone et col vésical légèrement inflammé et plusieurs "flocons" blanc jaunâtre adhérent à la muqueuse, qui se dissolvent immédiatement dans l'eau. Les orifices urétéraux sont irrités ; on passe un cathéter qui rencontre un obstacle temporaire à gauche, mais se heurte à une obstruction infranchissable à droite. On a une sensation de "gravier" au passage de l'instrument. Aucune urine n'apparaît sauf après lavage à l'eau stérile où s'écoule, des deux urétéres, un liquide semblable à celui d'hydro-néphrose. Une aspiration est montée sur les deux cathéters et 36 cc. d'urine sombre et trouble s'écoulent du rein gauche, 19 cc. du rein droit. A leur examen, on trouve quelques cellules épithéliales, de nombreuses cellules rouges et 5 ou 6 leucocytes par champ microscopique ; un pH très fortement alcalin. Le culot contient des granulations amorphes jaunâtres, groupés en amas en forme d'oursins. On ne peut trouver de cristaux typiques de sulfapyridine. Pas de calculs opaques à la radiographie. On n'a pas fait de pyélographie.

Environ 2.000 cc. d'urine furent émis dans les 24 heures suivant la cystoscopie ; par la suite, la diurèse se rétablit en d'abondantes mictions et la guérison fut très rapide.

Dans un cas semblable, le Professeur CATHALA et ses collaborateurs, ont fait une étude biologique qu'il nous paraît important de rappeler :

Une fillette de 12 ans a reçu, du 21 au 25 Mai 1942, 46 g. de 693 MB (8 à 10 g. par jour) pour une oto-mastoïdite, partie en injections intramusculaires, partie per os.

Le 26, apparaît une anurie marquée : le cathéter remenant quelques gouttes d'urine sanglante.

Le 27, l'anurie est complète.

Le 28, 2 cc. d'urine sont prélevés, et dans le sang on note une hyperazotémie, une chute de la réserve alcaline, une hypochlorémie avec diminution des protides et de la calcémie. Le Degéner est dans le sang, à la dose de 6 mg. pour 100.

Les résultats de laboratoire sont consignés dans le tableau ci-contre (voir tableau n° 1).

Au 3ème jour de l'anurie, on hésite à faire pratiquer une décapsulation, quand sont spontanément émis 150 cc. d'urine.

Du 28 au 29, émission de 500 cc. d'urines troubles, teintées de sang avec hématies, polynucléaires altérés, cylindres hyalins et granuleux; on met en évidence des cristaux allongés, fins, à extrémités pointues pouvant s'identifier à des cristaux de sulfamides.

T A B L E A U N°1

Urée sanguine	R.A.	Albumines totales o/o	Sérine	Globuline	Ca en mg	Cl total g	Cl plasma- tique g	Cl globul.	Rapport Chloré	Volum globul en cc.
1.62	42	61	43.2	17.8	85.6	2.37	2.70	1.66	0.61	319
0.86		68.5	44.8	23.7	89.3	2.59	2.98	1.71	0.57	369
0.21	58	80	50	30	82.5	3.02	3.55	1.93	0.54	330

L'analyse chimique des urines a montré $d = 1005$ et, en g.

urée.....	5,54	} pour l'ensemble des 500 cc.
chlorures	0,94	
ammoniaque	0,08	
albumine	0,25	} par litre pour 100.
sulfamides	0,60	

Le 30, la malade présente des crises convulsives, avec raideur et torpueur (en liaison avec un abcès du cervelet) ; on donne 4 g. de Thiazomide et la ponction de l'abcès apporte une amélioration, tandis que l'oligurie disparaît.

Le 31, à nouveau émission d'urines sanglantes contenant 8,58 % d'urée.

Du 1er au 4 Juin, les urines s'éclaircissent. La diurèse est entre 1.100 et 1.300 cc. de densité $d = 1005/1006$, l'urine contient 5,5 % d'urée.

Le 4, quelques cristaux de sels divers sont retrouvés dans l'urine.

Le 4, l'alimentation normale est reprise. Les sulfamides diminuent progressivement dans l'urine jusqu'au 15 Juin, il y a des traces jusqu'au 10 Juin alors qu'ils n'étaient plus dosables dans le sang depuis le 1er Juin. Les épreuves fonctionnelles du rein sont normalisées le 20 Juillet.

Il faut noter - et les auteurs y insistent - que la diurèse s'est rétablie malgré le régime sec, ce qui plaide en faveur de l'origine glomérulaire des accidents et qui serait paradoxal si l'obstruction mécanique devait être en cause.

C'est une opinion semblable que le Professeur PASTEUR-VALLERY-RADOT et ses collaborateurs défendent en se fondant sur l'examen histologique de reins prélevés sur des sujets morts d'affections pulmonaires au cours de traitement par la sulfapyridine qui a montré une congestion glomérulo-interstitielle. On ne saurait, disent-ils, en rendre la maladie responsable, car s'il en avait été ainsi, on aurait constaté des lésions tubulaires ; or, les cellules des tubes étaient à peine atteintes ou même normales. Expérimentalement, on observe les mêmes phénomènes chez le lapin qui a reçu des doses massives de sulfapyridine.

L'observation de WILSON et BILLINGSLEY nous paraît devoir justifier cependant l'opinion du Professeur DECOURT d'après lequel il semble que la diminution du débit urinaire puisse être imputée pour une part à une rétention aqueuse, à l'augmentation de la concentration moléculaire du sang et des tissus, qui résulte elle-même de la présence du médicament dans l'organisme, ce facteur extra-rénal paraît devoir être pris en considération à côté des lésions proprement rénales et de l'encombrement des tubuli par la recristallisation du produit sulfamidé.

L'imprégnation tissulaire de l'organisme par les sulfamides se manifeste normalement par une diminution souvent assez nette du nombre des hématies. C'est une banale constatation qui demande néanmoins une surveillance attentive de la formule sanguine au cours de traitements sulfamidés prolongés, mais qui, dans la quasi-totalité des cas, ne laisse pas de séquelles, la régénération sanguine se faisant dans les jours qui suivent. Cependant, du fait de leur haute gravité, il serait dangereux de méconnaître les cas d'anémie hémolytique après sulfamidothérapie, qui est généralement précédée d'hémoglobinurie et de subictère réclamant alors la transfusion.

Dans un cas de ANTOPOL et de ses collaborateurs, il s'agit d'un garçon de 5 ans admis à l'hôpital avec le diagnostic d'anémie aiguë. Il avait reçu auparavant 5,40 g. de sulfanilamide en 36 heures pour une importante angine et avait 40° à son entrée. Alors, son pouls est instable entre 85 et 100 pulsations/minute. Il présente les signes d'une anémie aiguë avec, en plus, des taches grisâtres dans la bouche.

Les examens de laboratoire révèlent une hémoglobinurie, une anémie hémolytique assez sévère ; mais, surtout, montrent que les globules rouges, fragiles mais encore sensiblement normaux du malade, sont agglutinés par les sérums étalons A et B, ce qui fait conclure au groupe AB pour le malade ; on note de l'urobilinurie ; par ailleurs, leucocytose aiguë, mais hémoculture négative.

L'hémoglobine étant à 56 %, on estime nécessaire une transfusion : l'examen préalable est refait avec les mêmes sérums, avec le même résultat ; on constate alors que les cellules rouges sont agglutinées par le propre sérum de l'enfant à la température du laboratoire, mais ces agglutinations disparaissent à 37° et, en fait, le petit malade est du groupe O.

Le pronostic fut favorable malgré l'apparent aspect malin de cette affection. On fit des transfusions quotidiennes pendant trois jours de 300 à 350 cc. Le second jour, apparut un léger ictère qui régresse peu à peu, la formule sanguine demeure toujours à un niveau bas (les auteurs ne communiquent malheureusement pas les chiffres), malgré les transfusions jusqu'au 3ème jour où elle monte brusquement pour demeurer à un niveau normal. La convalescence et la guérison se firent rapidement sans incident.

Nous voulons revenir sur le phénomène d'auto-agglutination ; ce fait, quoique rare, mérite attention car l'on déduit facilement les conséquences funestes qu'auraient eu ces faux renseignements dans l'évolution de l'affection.

Ce cas est, à notre sens, un cas limite où la thérapeutique arrive encore à lutter efficacement contre l'agranulocytose ; mais celle-ci doit être la hantise du thérapeute car dans ces cas, nous le répétons, très rares, où elle se produit, elle apparaît souvent soudainement et la thérapeutique s'avère alors impuissante.

L'observation de MILHITT, FOUQUET et Mlle SAUNIER nous paraît à ce titre assez démonstrative :

Une fillette de 6 ans 1/2 est traitée pour une méningite sévère par du 1162 F (sulfenilamide), partie per os, partie par voie rectale. En outre, à chaque ponction lombaire, elle reçoit 20 cc. de solution de 1162 F à 0,80 %.

Devant l'échec de la thérapeutique, on injecte du sérum anti-méningococcique car, malgré une concentration dans le liquide céphalo-rachidien de 5 mg. % le 2ème jour, de 10 mg. % le 3ème et de 8 mg. le 5ème de sulfamide, le méningocoque était toujours présent ; avec l'association des deux médications, le 30 Mars 1942, soit 8 jours après le début de l'affection, le liquide céphalo-rachidien était stérile.

Quoi qu'il en soit, l'enfant a reçu, le 8 Avril :

57 g.	de 1162 F	per os
20 g.	"	en suppositoires
1 g.75	"	en intra-rachidienne

et 80 cc. de sérum antiméningococcique.

Les examens du sang montrent une anémie par sulfamides (voir tableau ci-contre n° II).

Le 12, température à 40°. Bouffissures de la face, du cou et des paupières ; des douleurs fugaces apparaissent dans la jambe droite et dans l'aîne.

Le 13, l'agitation survient.

Le 15, se déclare une angine blanche avec quelques points sphacéliques noirâtres et quelques points aphteux sur les muqueuses jugales. Le cou est envahi par un gros oedème douloureux avec une discrète adénopathie sous-jacente. Les oedèmes correspondent à une augmentation de poids de 2 kg. ; les ganglions sont volumineux ; la rate augmentée de volume ; les résultats de la numération poussent à faire une transfusion (80 cc.) et à donner du "Nucléid".

Le 16, on note de l'inconscience et de l'agitation. La face est blafarde, tuméfiée ; les lèvres et la langue présentent un enduit fuligineux, les muqueuses se décolorent. Une angine nécrotique apparaît. Sur la peau, les points de piqure s'entourent d'un halo ecchymotique. Bien que la formule sanguine montre une légère amélioration, l'état s'aggrave encore dans la journée, le coma survient et l'enfant meurt dans la nuit.

A l'autopsie, on trouve des adénopathies multiples noyées dans un oedème important. L'encéphale est normal et la méningite paraît macroscopiquement guérie.

L'histologie met en évidence :

- dans le foie : des petits foyers de nécrose disséminés avec amas microbiens importants sans polynucléaires.
- dans la rate : on constate l'atrophie des corpuscules lymphoïdes avec ébauche de métaplasie myéloïde de ceux-ci.

La pulpe rouge est infiltrée de sang et parsemée de pigment ocre ainsi que les sinus. On note des foyers de nécrose au voisinage des artères de la région. Pas de polynucléaires visibles,

De toute l'étude précédente, il ressort que, plus que chez l'adulte, la sulfamidothérapie chez l'enfant est une thérapeutique qui, malgré son évidente efficacité, n'est pas sans engendrer parfois des troubles plus ou moins sérieux, voire de la plus haute gravité. C'est pourquoi nous devons déplorer l'usage parfois trop hâtif et souvent abusif que certains font des sulfamides. Leur emploi pour des affections bénignes, voire des pyrexies non expliquées, ne nous paraît pas devoir être encouragé ; nous avons pu observer des jeunes enfants ou des nourrissons qui avaient reçu en quelques jours 5 g. et dans un cas 8 g. de sulfamides, pour des fièvres paraissent cryptogénétiques et qui firent en quelques jours leur preuve de primo-infection tuberculeuse, de fièvre de carence C, ou, plus simplement, de fièvre en liaison avec une éruption dentaire ; nous avons conscience que, loin de rendre service à ces malades (la fièvre ne cédant en rien à la thérapeutique qui, alors, n'était pas indiquée), on a contribué à affaiblir leurs possibilités de résistance puisque, c'est un fait d'expérience courante, les sulfamides sont toujours une influence néfaste sur la formule sanguine. Cependant, il nous semble que, dans certaines circonstances, ce n'est pas sans danger, quoiqu'ils puissent être indiqués, que l'on emploie les sulfamides ; c'est en particulier le cas au cours de la période d'incubation vaccinale comme le prouve l'observation suivante :

A la fin du mois de Septembre 1949, il nous fut donné de vacciner, par le vaccin triple associé, une cinquantaine d'enfants, garçons et filles, de 4 à 12 ans. Parmi ceux-ci, pour des affections saisonnières, 23 reçurent de 2 à 4 g. par jour, pendant 2 à 6 jours, de 1162 F (sulfanilamide) (8), de sulfadiazine (2616 RP) (14), sulfaméthylsiazine (1) (2632 RP).

Ces prises de sulfamides coïncident avec l'évolution vaccinale et les accidents survinrent seulement aux endroits exposés au soleil (tête, cou, avant-bras, mains, genoux, mollets). Nous avons surtout noté des rashs faits de petites papules rouge sombre sur un fond érythémateux avec, le plus souvent, des intervalles de peau saine ; cependant, pour 2 ou 3 cas, surtout avec le sulfanilamide, les papules confluèrent en de larges placards. Dans les deux cas plus sévères, apparurent des conjonctivites avec un oedème relativement peu important des paupières, photophobie et larmoiement.

Dans un cas, l'éruption prit l'allure vésiculeuse.

Les rashs s'effacèrent en moins d'une semaine, laissant des surfaces desquamantes brunes.

Pendant toute la durée de la réaction, traitée aux anti-histaminiques de synthèse, on vit apparaître un prurit tonaca, très vif, de la fièvre (38-39°) et des troubles variés de l'état général (céphalées, vomissements, diarrhées).

T A B L E A U N° II

		<u>24 Mars</u>	<u>8 Avril</u>	<u>10 Avril</u>	<u>15 Avril</u>	<u>16 Avril</u>
émeties		4.600.000	1.780.000	1.000.000	2.260.000	1.910.000
émeties nucléées					2 %	
émoglobine		70 %	50 %		55 %	55 %
leucocytes		33.200	21.100	6.900	850	1.900
mononucléaires	neutrophiles	75 %	70 %	51 %	29 %	28 %
	éosinophiles	1 %	3 %	5 %	0	0
	basophiles	2 %	-	-	-	-
lymphocytes		20 %	24 %	37 %	40 %	49 %
mononucléaires		2 %	3 %	7 %	29 %	23 %
leucocytes		-	-	-	2 %	-

Des observations semblables furent faites par G. WATKINS chez de jeunes adultes, aviateurs de la R.A.F., traités pour différentes affections, avec 2 g. de sulfanilamide par jour, tandis que se développait la vaccination T.A.B.

Il a classé ses malades selon les réactions observées :

- réactions sévères : caractérisées par des lésions maculeuses confluentes sur la tête, le cou et les avant-bras, avec conjonctivite, oedème des paupières, fièvre et troubles de l'état général.
- réactions modérées : où se développent des lésions maculo-papuleuses, couvrant les mêmes surfaces mais non associées à de la fièvre ou à des troubles généraux.
- réactions légères : où apparaissent de petites lésions papuleuses et érythémateuses localisées, sans autres troubles.

Groupent ses sujets selon la date où les sulfamides furent donnés, tandis que se développait la réaction vaccinale, WATKINS a pu établir les résultats consignés dans le tableau ci-contre (voir tableau N° III).

La sulfaguanidine doit, de son côté, retenir l'attention car les accidents qu'elle entraîne, pour être plus insidieux, n'en sont pas moins graves parce qu'ils font errer souvent le diagnostic.

Une série de recherches actuelles montrent que certaines vitamines sont synthétisées par la flore microbienne intestinale en dehors de tout apport alimentaire ; celle-ci peut être modifiée par l'administration orale de certains sulfamides à résorption lente comme le 2275 RP (Canidan). D'autres recherches ont permis d'affirmer que des avitaminoses maternelles peuvent entraîner des répercussions sur le développement du fœtus, entr'autres de véritables malformations.

Expérimentalement, NELSON et ERVANS ont observé que des rates gravides, ayant reçu de longs régimes contenant de la sulfaguanidine, donnaient naissance à des petits de poids anormal et en nombre réduit. On ne peut pas dire qu'il s'agit d'une action toxique de la sulfaguanidine ou si une déficience vitaminique secondaire est en cause.

MM. GIROUD et MARTINET n'ont pas, pour leur part, obtenu d'anomalie ni anatomique, ni histologique et ne contestent cependant pas qu'avec des séries plus élevées et comportant une plus longue durée d'administration, on puisse en obtenir. On sait, en effet, que la production d'anomalies correspond à un taux carenciel défini : trop bas, il y a stérilité, médiocre, c'est l'avortement ; plus élevé, le développement est normal. C'est entre ces deux derniers taux, variables pour chaque vitamine, donc pour le sulfamide qui en entraîne la carence, que se trouve la zone tératogène.

Ajoutons que, pour la femme, les intoxications par excès de sulfaguanidine n'ont jamais abouti à la naissance de monstres. Cependant, il n'est pas possible d'affirmer qu'elle ne fut jamais à la base d'avortement et, d'autre part, nous croyons pouvoir y rattacher des hémorragies plus ou moins abondantes avec pétéchies et signe du lacot, chez la mère ; des suffusions sanguines d'importance variable et céphalhématome chez l'enfant. Ces troubles ont cessé chez la mère par l'injection intra-veineuse ou intra-musculaire de vitamine K et n'ont pas été observés chez l'enfant à la suite d'injections préventives de naphtoquinone à la mère en cours de travail.

Ces inter-actions continuent parfois lorsque l'enfant est nourri au sein.

ADAIR et ses collaborateurs montrent que les sulfamides se trouvent dans le lait en petites quantités, pour eux, le taux de concentration serait légèrement supérieur à celui du sang, mais l'élimination serait plus lente et on pourrait doser les sulfamides dans le lait alors qu'on n'en retrouve plus dans le sang ; ils précisent que, pour des prises de 2 à 4 g., la quantité globale excrétée par le glande mammaire ne dépasserait pas 1,5 % de la quantité globale administrée ; il n'y a donc aucun danger d'intoxication à redouter pour le nourrisson dans les conditions normales.

FORSTER chiffre à 2,4 mg. - 2,8 mg. pour 100 cc. de lait la quantité maxime retrouvée à l'examen du lait de femmes qui, quoique également saines, avaient accouché normalement ou avaient présenté des dystocies et qui, en vue de l'expérience, consentirent à prendre 4 g. de dagénan par jour (0,50 g. avant chaque tétée).

CHOSSON et ANDRAC confirment que la démonstration du passage des sulfamides dans le lait paraît établie mais n'a lieu que pour des quantités quotidiennes supérieures à 2 g. Dans les conditions normales de prise, et de terrain du nourrisson, une nourrice qui donne 500 à 600 g. de lait par jour ne peut lui transmettre au maximum que 5 à 6 mg. de sulfamide, donc ne peut pas l'intoxiquer même si elle prend suivamment la médication.

STEWART et PRATT, de leur côté, suivent une série de nourrices qui reçoivent 4 g. de sulfanilamide par jour. Elles excrètent 4 à 7 mg. pour 100 cc. de lait. Chez les enfants, on trouvait des traces de sulfamide dans le sang. Ils en excrétaient, à leur tour, 1 à 2,5 mg. par 24 heures. Et, pour eux aussi, les risques d'intoxication ne peuvent survenir que chez des enfants déjà sensibilisés.

HECKEL rapporte une telle observation :

Une femme reçoit 2 g. par jour de sulfanilamide - soit 50 g. en 37 jours - Le mère, qui allaite, ne présente aucun signe de fatigue ou d'intoxication. Le bébé qui pèse 3,200 g. et est né spontanément, présente, le 4ème jour, un ictère qui se différencie de l'ictère du nouveau-né par la formule sanguine :

Hématies	2.880.000
Hémoglobine	76 %
Leucocytes	10.600

T A B L E A U N° III

	Nombre de sujets traités	V a c c i n é s	Nombre de malades	%	Degrés des Rashés		
					Sévères	Modérés	Légers
oupe A	213	Le jour du début du traitement sulfamidé	106	49	20	35	51
oupe B	99	Deux jours avant la suspension du traitement	26	26	3	8	15
oupe C	87	15 jours avant de recevoir des sulfamides	4	5			4
oupe D	71	Ayant refusé la vaccination	0				

L'enfant n'a aucune cause d'anémie, sauf un céphalématome de taille modeste, il n'y a pas de signe d'hémorragie.

Cette anémie, manifestement en liaison avec la prise de sulfanilamide par la mère, se répare lentement quoique l'enfant soit quasi normal.

Nous avons eu l'occasion d'examiner le jeune Jean-Pierre B... en Juin 1948, à l'âge de 3 semaines.

Ce garçon, bien constitué (3,720 kg. ; 53 cm.) est né d'un père asthmatique et d'une mère qui, bien que d'une bonne santé apparente, avait fait, au cours de sa grossesse, vers le sixième mois, des troubles allergiques aux sulfamides dont elle avait abusé à la suite d'une "crise de furonculose". Elle avait guéri de cette affection sous l'action d'anti-histaminiques de synthèse et avait accouché normalement le 13 Mai 1948. Elle nourrit son enfant pendant une quinzaine de jours, sans ennui, quand, vers la fin Mai, apparurent des pertes purulentes lui faisant reprendre de sa propre initiative des sulfamides en quantité importante (sulfediazine 7 g. par jour).

L'enfant présentait tous les signes d'une pleurésie purulente et l'examen du liquide montrait l'existence de pneumocoques.

Ignorant tous les commémoratifs, on a alors donné à l'enfant de la sulfediazine à la dose de 1 g. par jour à partir du 5 Juin 1948 ; pendant deux jours tout alla bien ; mais nous trouvâmes, le 8 Juin, l'enfant cyanosé, respirant si difficilement qu'il fallut le mettre sous une tente à oxygène. Le 9 Juin, une anémie à 2.500.000 d'hématies était décelée tandis qu'un ictère apparaissait, jeune franc et fonçant dans les jours qui suivirent sans qu'on puisse lui trouver une étiologie nette.

Le poids de l'enfant baissait dangereusement malgré l'amélioration de la pleurésie purulente (il pesait alors 2,850 kg. à un mois). On arrêta, à ce moment, de lui donner des sulfamides que l'on remplaça par de la Pénicilline : 5.000 U.O. intra-pleurales, un jour sur trois et 200.000 U.O. par jour en injections intra-musculaires. Les troubles cessèrent de s'accentuer le 12 Juin et la pleurésie purulente continuait à s'améliorer ; cependant, malgré une perfusion de 20 g. de sang et l'injection de sérum physiologique, les troubles généraux persistaient avec vomissements, cyanose, anémie et pleffonnement des yeux.

C'est alors que l'on sut les accidents antérieurs survenus à la mère et sa manière de se traiter ; comme nous faisions continuer l'allaitement maternel, nous avons pensé à une intoxication par le lait d'une mère très sensibilisée aux sulfamides. Nous lui avons fait cesser la sulfaméthylidiazine et remplacer par de la pénicilline tandis que l'allaitement était continué.

Le 3 Juillet, nous constatons une amélioration des troubles de l'enfant : il reprend du poids, ses troubles généraux s'amendent, l'anémie se répare (hématies 3.750.000 ; leucocytes : 8.300 ; hémoglobine 70 %). La cyanose cesse.

L'enfant est sorti de l'hôpital le 13 Juillet, à l'âge de deux mois, posant 3 kg. 850, athropsique certes, mais en voie de guérison, sans séquelles pleuro-pulmonaires.

Nous nous sommes demandés la cause de cette intoxication : les doses de sulfadiazine étaient dans la limite de la posologie habituelle. Faut-il incriminer une idiosyncrasie de la diazine, renforcée par la nature allergique du terrain du fait de la prise de ce sulfamide par la mère pendant sa grossesse ? Doit-on, au contraire, penser que le lait était vecteur de sulfadiazine du fait de la surcharge de l'organisme maternel en ce médicament ?

Nous n'avons pas osé conclure formellement, pensant que, peut-être, les deux causes pouvaient agir et se renforcer comme semble l'avoir prouvé la guérison survenant après suppression de la médication chez l'enfant, puis chez la mère, dès qu'elle nous eut révélé la thérapeutique trop brutale qu'elle avait spontanément instituée.

Il est intéressant, en rapprochant ces deux observations, de noter que, quelle que soit la dose de sulfamide prise par la mère, l'enfant, s'il est sensibilisé, présentera des troubles plus ou moins sérieux. Cette donnée purement clinique a été confirmée par les recherches de laboratoire ; les expériences faites sur des rats montrent qu'il n'y a pas de corrélation entre l'éventuelle intoxication fœtale et la concentration du sulfamide dans le sang maternel.

L'hyper-sensibilité aux sulfamides, parfois liée à un terrain allergique familial, doit être connue car elle peut déclencher des troubles généraux importants dont la méconnaissance pourrait avoir de graves conséquences.

M. G. BLECHMANN, en particulier, a publié l'observation d'une fillette de 5 ans, née de mère asthmatique, ayant eu des vomissements acétonémiques de l'enfance ; elle avait déjà présenté des phénomènes allergiques quand, pour une bronchite compliquée d'otite, elle reçut du Sulfana. Au deuxième comprimé, elle présente un état subsyncopal avec vomissements et asthénie. Par contre, de petites doses de Dégénan semblent bien tolérées (1/4 de comprimé 5 fois par 24 heures pendant 10 jours).

Quinze jours plus tard, la petite malade présente une bronchite fébrile. Elle reçoit alors 3 comprimés de sulfenilamide et un suppositoire composé de pyramidon (0,22 g.) et dial (0,03 g.). Deux heures après la prise du troisième comprimé, apparaît un gonflement important des paupières et le lendemain survient une bouffissure de la face accompagnant une urticaire géante, peu prurigineuse. On ne trouve pas d'albuminurie. Guérison par le chlorure de Calcium et hyposulfite de Magnésium.

On ne saurait trop insister, après M. BLECHMANN, sur l'importance des antécédents hépatiques dans l'étiologie de tels troubles : il y a parfois une allergie familiale aux dérivés soufrés qui pourrait conduire à de graves troubles hépato-toxiques. Pour les prévenir ou pour les traiter, nous avons vu souvent des succès en excitant les fonctions hépatiques à l'aide de Tri-thio-para-méthoxy-phényl-propène où la molécule soufrée paraît être beaucoup mieux acceptée par ces organismes particulièrement intolérants et qui a, dans la plupart des cas, un pouvoir cytophylactique net.

PATHOGENIE DES ACCIDENTS DUS AUX SULFAMIDES

Les accidents thérapeutiques qui surviennent dans la sulfamidothérapie ressortissent à deux sortes de causes : les uns sont dus à une sensibilité particulière du terrain du malade ; d'autres, d'ordre plus général, sont dus au métabolisme des sulfamides lui-même. Cependant, il faut reconnaître que, presque toujours, les deux phénomènes sont intriqués.

Quand un malade a pris des sulfamides, quelle qu'en soit la voie d'absorption, on perçoit, dans un délai de quelques heures à plusieurs jours, une odeur spéciale de l'haleine, plutôt agréable, de fruits acides, comparable à celle de l'acétone, mais plus accentuée, en liaison, sans doute, avec les formes conjuguées glycuroniques. Elle disparaît graduellement en 1 à 3 jours après la fin du traitement. Quoiqu'il en soit, ce phénomène nous permet de saisir la vitesse de diffusion du sulfamide dans l'organisme.

Comme, d'une part, le taux des sulfamides dans les humeurs ne dépasse pas un certain niveau par la sommation d'une même dose quotidienne et comme l'élimination urinaire s'instaure précocement et se trouve pratiquement terminée (au moins pour le sulfamide libre) dans les 2 ou 3 jours, on tend à conclure que le sulfamide ne s'accumule pas, mais diffuse passivement dans l'organisme, comme s'il ne faisait qu'y transiter.

Les différents expérimentateurs s'accordent pour dire que le produit se trouve à des concentrations approximativement identiques dans le sang et les divers tissus, à l'exception des os et du tissu adipeux.

Il y a de même une certaine proportionnalité entre la quantité administrée et la quantité circulant dans le sang : si on diminue les doses ou si on interrompt la médication, la sulfamidémie (au moins pour le sulfamide libre) s'abaisse parallèlement et disparaît vite.

Cependant, des différences individuelles du comportement au taux sulfamidique sont incontestables chez les malades : des écarts au cours de traitements montrent des inégalités de sulfamidémie parfois considérables pour des doses identiques données à des sujets de même poids et de fonctionnement rénal comparable.

On voit alors l'intervention tissulaire spécifique de l'individu par la découverte dans le sang, à un taux variable selon les sujets, de conjugués sulfamidiques, en particulier de la sulfamido-acétylation. Si bien que M. CELICE a pu valablement accorder une certaine valeur à la constatation d'un taux urinaire élevé

de sulfamides conjugués dans la prévision des accidents thérapeutiques.

HURST et ses collaborateurs voient dans un degré élevé de formes acétylées (plus de 50 %), le signe d'une diminution de l'activité rénale plus ou moins marquée ; si la fonction hépatique n'est pas touchée, l'acétylation continuera aux dépens des formes libres ; elle est, en effet, actuellement considérée comme une tentative du foie de libérer l'organisme de substances nocives. Ainsi, il serait loisible d'admettre que les formes libres seraient plus toxiques dans l'organisme que les formes conjuguées et que leur présence indiquerait donc une défaillance hépatique qu'il faudrait compenser par un apport moindre de médication ou exciter par un médicament favorisant la fonction cytophyllactique du foie.

L'élimination rénale peut être viciée non seulement en quantité, mais aussi en qualité ; le plus souvent, chez le sujet normal, il s'élimine 50 % de sulfamides ou plus sous forme libre. Chez les intolérants, on a remarqué que ceux-ci étaient excrétés surtout à l'état acétylé d'où le grand intérêt du quotient sulfamidurique de GUERNEZ, HURIEZ et PACET.

M. GERMAIN et ses collaborateurs ont relevé, au cours d'un traitement par le 1162 F, grâce à des dosages quotidiens, des sautes brusques concomitantes des taux de sulfamides dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et l'urine, allant jusqu'à sa quasi disparition passagère.

M. JANBON et ses collaborateurs ont observé le même phénomène en utilisant du 2090 RP (Thiazomide) et le 693 MB.

Il s'agit donc d'un phénomène général engendré par les sulfamides de mise en réserve passagère ; la cellule vivante joue vis-à-vis d'eux le rôle qu'elle remplit pour toute chimiothérapie : transformation, fixation et désintégration de la molécule. Ce véritable blocage serait le fait de tout le système réticulo-endothélial.

Une preuve en semble donnée, tout en procurant un traitement, des accidents, par M. GERMAIN et ses collaborateurs : ils les considèrent comme l'exaltation du pouvoir toxique du système réticulo-endothélial qui entraîne une véritable mise en charge de l'organisme en sulfamides, surtout au niveau du foie, tandis que l'élimination urinaire, la sulfamidémie et la sulfamidorechie sont presque nulles. Si ce blocage se produit dès la mise en oeuvre de la sulfamidothérapie, il peut être fatal au malade surtout s'il se prolonge car, d'une part, il empêche les sulfamides d'agir sur le foyer infectieux et, d'autre part, il engendre parallèlement des troubles spécifiques. Il y a donc intérêt à paralyser le blocage par l'injection de 1 cc. pour 10 kg. d'une solution saline légèrement sodique contenant 0,015 g. de tétra-iodo-tétra-chloro-fluorescéine (Rose Bengale) par cc. et, pendant que la quantité de sulfamides retenue est remise dans la circulation générale, à maintenir le malade sous l'action de la pénicilline.

M. JANBON et ses collaborateurs ont distingué deux variétés de blocage pour la sulfapyridine :

- la première se manifeste par une chute de la sulfamidémie et de la sulfamidurie avec persistance de la sulfamidomyélie : le rose Bengale peut alors mobiliser une fraction importante de sulfapyridine ;
- la seconde n'est pas décollable par le rose Bengale.

Un autre argument pour cette théorie est fourni par les dosages faits chez les sujets morts au cours d'intoxications sulfamidées :

M^{me}. CRISTOL et LAZERQUES ont dosé la quantité de sulfamides retenus dans les divers tissus et les rapportant à 1.000 g. de poids idéal d'organes frais ont pu les comparer à la teneur des humeurs de ces mêmes sujets prélevés à l'autopsie ou dans les heures précédant la mort.

Voici leurs résultats :

OBSERVATION I -

Un enfant de 7 ans, traité pour méningite à méningocoques par du 693 MB à doses fortes est mort inopinément alors que la méningite paraissait s'améliorer.

OBSERVATION II -

Un nourrisson de 17 mois a reçu, en quatre jours, pour une laryngite suffocante, 6,50 g. de 1162 F (0,25 g. par kg.) . Sa diurèse était médiocre. Il mourut le 4^{ème} jour (voir résultats consignés au tableau N° IV ci-contre).

Ils concluent de leurs études l'énorme disproportion entre le poids de sulfamides dans les humeurs et dans les viscères (quel que soit le sulfamide utilisé).

- Certains tissus les fixent à un taux très supérieur à celui du taux sanguin maximum observé en cours de maladie, comme le foie, la rate, le rein, le pancréas. Les centres nerveux les fixent de façon assez uniforme (la moindre concentration étant observée pour le cerveau).
- D'autres organes fixent les sulfamides à des taux inférieurs ou égaux à celui du sang : le poumon, les parois des viscères creux, la peau (taux le plus élevé de ce groupe).

Les os ont des teneurs variables selon qu'ils contiennent plus ou moins de pulpe médullaire.

- Quant aux muscles, leur richesse en sulfamides paraît liée à leur activité, donc à la quantité de sang qu'ils reçoivent.

Cependant, on pourrait peut-être expliquer les phénomènes d'agranulocytose due aux sulfamides par le fait que la sulfamidomyélie est toujours supérieure de 2 à 3mg. % à celui de la sulfamidémie.

La pathologie expérimentale confirme les données de la clinique.

En faisant inhaler à des animaux des aérosols de sulfamides, M. LEMAIRE et ses collaborateurs ont observé une teneur constamment plus élevée dans le poumon que dans le foie. Le parenchyme nerveux fixe le sulfamide sous ses formes libres et acétylées, mais toujours en proportion moindre que dans les muscles striés ; il semble, toutefois, qu'il se fasse une imprégnation élective des noyaux gris centraux beaucoup plus importante que celle des autres organes. Dans la salive, le liquide pancréatique, la bile, la concentration en sulfamides est voisine de celle du sang.

Si le sulfamide est presque entièrement excrété par le rein, une activité intestinale anormale et des troubles de la fonction rénale ont pour conséquence des modifications de l'absorption et de l'excrétion du produit.

Dans les urines, le sulfamide se retrouve à l'état libre et à l'état conjugué (acétylé).

Chez le lapin, LEE a constaté que le sulfamide passe du sang maternel dans le sang foetal et même dans le liquide amniotique ; sa diffusion est si rapide qu'on le retrouve même dans l'urine du lapin nouveau-né. Dans le sang, le sulfamide se trouve presque entièrement à l'état libre, 10 à 20 % seulement sont acétylés.

Dans le lait de femme, le taux est égal à celui du sang ; en outre, si du sulfamide est administré pendant le travail, on en retrouve dans le placenta et dans le sang du cordon (la concentration du sulfamide dans le sang du cordon est inférieure de 20 à 30 % à celle du sang maternel).

Dans toutes les espèces animales, on constate qu'une ingestion massive d'eau active l'absorption, augmente la diurèse et, partant, favorise l'élimination du sulfamide ; si, par contre, la fonction rénale est lésée, l'excrétion du sulfamide est troublée et il s'accumule dans les tissus, l'élimination intestinale étant insignifiante.

Dans la prévision des accidents possibles, il faut tenir compte du mode de métabolisme du sulfamide dans l'organisme humain. L'excrétion de la sulfapyridine se fait plus lentement que celle du sulfamidomide ; alors que celui-ci s'excrète dans la proportion de 85 à 90 % par le rein, celle-là ne s'élimine ainsi qu'à raison de 39 à 79 %, comme l'ont montré LONG et FEINSTONE, ainsi que DUREL et ses collaborateurs. Mais surtout, contrairement au sulfanilamide, la sulfapyridine se déverse par à-coups dans l'organisme, mais passe plus facilement dans le liquide céphalo-rachidien que lui. Elle existe dans le sang et l'urine sous les deux formes libres et acétylées, mais la concentration de la forme conjuguée est plus importante pour le 693 MB que pour le 1162 F.

Le sulfethiazol (2090 RP) est rapidement absorbé, il diffuse facilement dans les milieux biologiques et s'élimine par les urines qui le contiennent à de fortes concentrations.

A la lumière de ce rappel physiologique, il est plus facile de se faire une idée du mécanisme des divers modes de l'intoxication sulfamidée.

T A B L E A U N° IV

Quantités de SULFAMIDES rapportées à 1.000 g.

	<u>OBSERVATION I</u>	<u>OBSERVATION II</u>
FOIE	950 mg	700 mg
REIN	950 mg	400 mg exclusivement à l'état de sulfamides conjugués .
CERVEAU	800 mg	550 mg
POUMONS	Traces	50 mg
SANG	100 mg	40 mg
LIQUIDE PERICARDIQUE	-	50 mg
LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN	90 mg	30 mg
URINES	-	200 mg dont 20 mg de sulfamide libre

THE
UNIVERSITY OF CHICAGO

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS

1911

1911

1911

1911

1911

1911

1911

1911

1911

1911

1911

1911

1911

1911

1911

1911

Le cyanose qui existe, quoiqu'à des degrés variables, dans toute sulfamidothérapie, semble être en rapport avec la formation de sulfhémoglobine dans l'organisme. Elle augmente si le malade reçoit, en outre, du sulfate de soude ; mais point n'est besoin d'une forte dose, car il est possible d'affirmer que la formation de sulfhémoglobine se fait dans l'intestin à partir de l'hydrogène sulfuré du milieu, lequel est augmenté chez les sujets que l'on purge ; certains malades atteints de colites ou de diarrhée de putréfaction peuvent, eux aussi, faire spontanément des accidents de cyanose améliorables en rétablissent seulement l'équilibre des flores intestinales.

Sans vouloir revenir sur l'étiologie des paralysies survenant après les injections intra-musculaires fessières, où le processus neurolytique est probable, nous insisterons sur le rôle favorisant du décubitus latéral et sur la prédisposition de certains individus dont les tissus lâches permettent au produit irritant d'atteindre le nerf sciatique et de le lyser de façon plus ou moins importante. Peut-être, aussi, doit-on faire intervenir la facilité avec laquelle le tissu nerveux est capable de fixer le sulfamide, même circulant, dans le torrent sanguin.

Il semble que cette faculté doive aussi entrer en jeu dans l'explication des algies diffuses que présentent certains enfants en cours de traitement sulfamidé.

La fixation d'une certaine quantité de sulfamide par le tissu nerveux cérébral et, en particulier, par les noyaux gris centraux, même en dehors de tout phénomène de blocage, doit, à notre sens, être prise en considération dans l'explication, non seulement des céphalées et des migraines, mais aussi des phénomènes d'excitation et de spasmes ou de torpeur et de somnolence survenant chez les très jeunes malades. La fièvre, elle-même, pourrait être due à l'atteinte toxique des noyaux gris, en faisant intervenir la rétention d'eau par les sulfamides eux-mêmes produisant des manifestations comparables à la "fièvre de lait sec".

Cette rétention aqueuse due à une augmentation de la concentration moléculaire entre aussi en jeu dans le mécanisme de l'anurie, le tissu rénal, de son côté, fixant une grande quantité de sulfamides y prend aussi une part importante comme les examens histologiques l'ont prouvé en montrant des lésions glomérulo-interstitielles indiscutables sans atteinte marquée des cellules des tubuli.

Cependant, à côté de ces lésions purement rénales, il nous paraît difficile, dans quelques cas d'anurie, de ne pas faire intervenir un facteur mécanique au moins lorsqu'un cathétérisme unique a permis le rétablissement de la diurèse. Ce type d'anurie, assez rare, serait, selon HURST, le fait de malades qui, faisant rapidement la conjugaison, excrèteraient l'acétyl sulfapyridine à forte concentration (les amas cristallins sont entièrement constitués de ce produit). Ceux qui conjuguent le médicament lentement excrètent peu de formes acétylées, par l'urine.

Ce mécanisme d'anurie étant favorisé, semble-t-il, par l'absorption exagérée de substances alcalines, il nous paraît donc indiqué de ne pas donner trop de boissons alcalinisées aux jeunes malades et d'y associer de l'amide nicotinique qui, par ailleurs, a une action favorisante sur l'érythropoïèse.

Une explication possible de l'anémie et de la granulocytopénie semble se dégager du fait que la sulfamidomyélie est supérieure de 2 mg. % à celle de la sulfamidémie, que le tissu osseux retient le sulfamide d'autant plus qu'il contient davantage de pulpa médullaire et que les organes érythroformateurs, comme la rate et le foie, sont de ceux qui bloquent le plus de sulfamides. Cette hypothèse pourrait ainsi expliquer que l'anémie apparaisse quelques jours après le début du traitement et se poursuive souvent après lui.

LES ACCIDENTS THERAPEUTIQUES

DUS à LA MYCOTHERAPIE

L'importance de l'apport des médications mycothérapeutiques est actuellement reconnue de tous : malgré les incidents et accidents observés, relativement rares, la valeur de ces thérapeutiques ne doit pas être discutée. Cependant, il est utile de connaître leurs limites pour ne pas exposer inutilement des malades aux troubles primitifs qu'elles peuvent entraîner et surtout aux accidents d'intolérance secondaires, beaucoup plus redoutables.

Intoxications dues à l'emploi de la pénicilline

Les manifestations d'intolérance peuvent apparaître d'emblée, dans les minutes ou les heures qui suivent la première injection, chez des malades sensibilisés par un traitement antérieur, ou chez des sujets naturellement intolérants.

Le phénomène le plus fréquent et le plus précoc de l'intoxication est la fièvre ; malheureusement, cette manifestation est souvent cachée par la pyrexie inhérente à l'affection causale et ne fait sa preuve, quand elle est isolée, que si les signes de la maladie traitée sont en nette régression, comme ce fut le cas pour une petite fille de 15 mois traitée par M. PHILIPPE.

Cette enfant, vue pour des troubles digestifs sévères apparus au cours d'une coqueluche, est traitée par du sérum glucosé et salé, 80.000 U.O. de pénicilline par 24 heures en injections sous-cutanées, des extraits surrénaux et de la vitamine K. Le syndrome s'améliore rapidement.

Huit jours après, la guérison semble acquise, mais la fièvre régresse plus lentement. On diminue la pénicilline à 40.000 U.O. par jour ; le lendemain, comme la fièvre persiste malgré l'absence d'autres signes, on ordonne 10.000 U.O. toutes les trois heures (80.000 U.O. en tout), sans résultat.

Pensant qu'il s'agit d'une fièvre médicamenteuse, on arrête la pénicilline et tout rentre dans l'ordre.

On voit survenir assez souvent des intolérances cutanées à la médication :

Un enfant de 3 ans 1/2 avait reçu pendant 5 jours 240.000 U.O. par jour de pénicilline pour broncho-pneumonie de la rougeole quand apparut du prurit le 12 Septembre 1949 ; quatre à cinq fois dans la journée, par crises aiguës, durant quinze minutes environ, l'enfant s'agite, crie et, devant l'intensité de ses manifestations, se fait de nombreuses excoriations. Aucun topique habituel ne peut atténuer les réactions. Dans la soirée, surviennent de la fièvre (39,8°) et un érythème scarlatiniforme diffus sur lequel se détachent nettement des macules sombres, suggérant le diagnostic de scarlatine atypique. Mais devant l'absence d'énanthème et d'adénopathie, on pense plutôt à une intoxication médicamenteuse.

Le 19, l'affection pulmonaire s'améliorant, on supprime la pénicilline et l'on institue un traitement à l'hyposulfite de soude et au 2786 RP (néo-antergan) le prurit s'atténue, mais l'érythème persiste.

Le 20, apparition d'un oedème de la face. On remplace le 2786 RP par 1z. 3277 RP.

Le 21, une desquamation s'ébauche tandis que l'oedème diminue. La guérison est complète le 22.

Certains cas d'intoxication posent des problèmes diagnostiques délicats, comme celui dont nous avons été le témoin :

Une fillette de cinq ans, soeur d'un tube reuleux "Devenu non-contagieux" et en permission de sanatorium, reçoit pendant quatre jours de la pénicilline (400.000 U.O. pro die) par voie intra-musculaire, pour des complications broncho-pulmonaire après une coqueluche. La médication semblait avoir été bien tolérée.

Une semaine plus tard (20 Janvier 1950), à la suite d'une morsure de chien au mollet gauche, la mère applique spontanément sur la plaie une compresse imbibée de la solution "qui lui reste". Dans la nuit, l'enfant est réveillée par une douleur très vive au genou gauche avec irradiation vers la cuisse, la température est à 39,2°.

Nous voyons l'enfant le 21.1.50, la température est à 39°, le genou est gros, globuleux, rouge et très douloureux surtout sur la partie interne de la tubérosité tibiale, le cul-de-sac sous-quadriceps tendu ; on ne pince pas la synoviale, tandis qu'une hydarthrose indiscutable est mise en évidence.

Compte tenu de la présence d'un tuberculeux au foyer familial, nous faisons faire une cuti-réaction à la tuberculine qui s'avère positive (le virage avait eu lieu en un mois, la précédente cuti-réaction, faite fin décembre 1949, était négative).

Les radiographies du genou et du thorax, faites le 25.1.50, ne montrent aucun signe anormal, nous avons fait une cuti-réaction à la pénicilline qui, elle aussi, s'avère positive.

Tandis que nous instituons le "repos d'épreuve", pensent néanmoins à une tumeur blanche du genou. nous donnions à l'enfant un comprimé de Phénérphan par jour, en 4 prises (1/4 de comprimé toutes les 4 heures) et faisons faire des massages, en appliquant sur le genou des lotions d'alcool camphré; dans l'intervalle des frictions, le genou était bandé aussi serré que possible. Pendant ce temps, la plaie s'était cicatrisée.

En une huitaine de jours, l'hydarthrose diminue, les douleurs s'apaisent, l'enfant dort à nouveau normalement et demande à se laver. La radiographie de contrôle ne montre aucune anomalie (2 Février 1950).

Depuis, l'enfant, revu le 27 Février, n'a plus eu de troubles. Elle ne se plaint plus, a pris du poids et se porte normalement.

Il semble que nous ayons affaire à une réaction locale due à la sensibilisation antérieure à la Pénicilline, chez une enfant dont la cuti-réaction avait viré sans incident; peut-être, les manifestations allergiques avaient-elles été plus vives du fait que l'antibiotique employé avait séjourné à 15° pendant trois semaines et qu'il avait pu se charger d'impuretés.

Dans quelques cas, M. de GENNES et ses collaborateurs ont vu survenir des accidents ressemblant à ceux de la maladie du sérum: après un long traitement pour maladie polykystique du poumon, alors que l'apyrexie était totale, survint, au bout de trois semaines, une température de 38°, bientôt suivie de l'apparition d'un prurit intense, généralisé, sans lésions cutanées visibles; des arthralgies apparaissent avec tuméfactions articulaires multiples atteignant les genoux, les coudes et les épaules. Des douleurs thoraciques surviennent ainsi qu'un peu de dyspnée.

On arrête la Pénicilline et l'on donne des anti-histaminiques de synthèse. La fièvre demeure dix jours, mais le prurit cède d'emblée et il apparaît une vaste desquamation lamellaire des paumes et des doigts. Tous les signes d'intoxication ont disparu vingt jours après le début de la maladie.

SUCHEKI, de son côté, signale une observation analogue, survenant chez un jeune garçon à la suite d'une série d'injections de Pénicilline.

On vit apparaître, deux jours après le début du traitement, une urticaire géante, disséminée à tout le corps (même la face n'est pas épargnée). Non seulement confinée à la peau, l'intoxication déclenche des arthralgies multiples, une dyspnée avec bronchospasmes et une sévère réaction générale: l'enfant est agité et ne peut dormir.

Un oedème important se déclare surtout marqué aux lèvres et aux paupières, les mains, les pieds, les avant-bras sont enflés et douloureux. On ne trouve pas d'albumine.

Sans évoluer, comme on le craignait, vers la dermite exfoliative, l'affection se résorbe en quelques jours sous l'action du Bénadril.

Tous ces accidents d'intolérance, en liaison avec l'injection de Pénicilline intra-musculaire, présentent rarement le caractère sérieux qu'ils peuvent prendre lors des injections intra-rachidiennes.

Comme dans les autres modes de pénétration du produit, on assiste à la persistance de la réaction thermique. Parfois, aussi, un nombre élevé de leucocytes dans le liquide céphalo-rachidien, associé à un degré variable de raideur de la nuque, traduit une réaction méningée aseptique par intolérance au médicament.

En injectant, par voie rachidienne, de la Pénicilline à un malade, on s'expose à voir survenir, de même, plus tardivement une méningite pénicillinique sans gravité si la thérapeutique peut être arrêtée à temps comme le prouvent les deux observations suivantes de M. Claude BINET :

Une fillette de 28 mois, porteuse d'une méningite otitique à pneumocoques, reçoit, pendant 24 heures, 40.000 U.O. intra-musculaires de Pénicilline toutes les 3 heures (320.000 U.O. en tout) sans résultat. Une mastoïdectomie fait tomber la température de 40,8° à 39° ; mais, au bout de 4 jours, elle remonte à 40° pour y demeurer en plateau 24 heures durant. Une intouche ne produit aucune sédation, pas plus qu'une synergie thérapeutique sulfamidés + Pénicilline, cependant que l'oligurie apparaît et que le syndrome méningé s'accroît. Les parents emmènent leur enfant qui ne reçoit plus aucune thérapeutique. En deux jours, la fièvre s'éteint et l'enfant guérit.

L'autre cas est celui d'un garçon de 6 mois, porteur, lui aussi, d'une méningite otitique à pneumocoques qui reçoit le même traitement et réagit exactement de manière semblable pendant 7 jours ; malheureusement, le diagnostic de méningite pénicillinique ne put être porté, on n'arrêta pas la thérapeutique ; au contraire, on ajoute aux 320.000 U.O. quotidiennes, deux injections intra-musculaires de Sulfapyridine et 10.000 U.O. de Pénicilline intra-rachidiennes. L'enfant mourut le surlendemain dans l'hyperthermie.

Il est possible de conclure de ces deux exemples, entre autres, que la Pénicilline agirait, une fois son action bactériolytique terminée, comme un poison qu'objective l'oligurie ; la constatation de ce syndrome devant faire arrêter la pénicillinothérapie.

Si l'on emploie des solutions très concentrées ou si la thérapeutique est longtemps poursuivie, des accidents de type méningo-myélo-radicaire peuvent se produire ; ils sont d'après M. CHAPTAL et ses collaborateurs, sous la dépendance de phénomènes vaso-moteurs intenses d'ordre allergique au point d'injection du médicament.

Quelquefois aussi, se produisent des accidents convulsifs, soit dès le début de la thérapeutique, soit en cours de traitement, sans que l'on puisse mettre en cause le volume ou la concentration de la dose injectée et qui relèveraient des propriétés spécifiques de la Pénicilline ou du solvant employé. Ils traduisent, soit de l'œdème cérébral, soit des lésions vasculaires ou hémorragiques multiples et se manifestent souvent sous forme de convulsions.

M. VEZINA nous en apporte une illustration :

Une petite fille de quatre mois, malade depuis huit jours, avait présenté des convulsions la veille et le jour de son admission, elle avait alors 39,8°. Jusqu'alors son développement avait été normal, elle pèse 7,200 kg.

L'examen, à son entrée, ne montre pas de raidour, mais un état semi-comateux, avec une fontanelle bombante et de petites convulsions. La ponction lombaire ramène un liquide trouble où l'on met en évidence des pneumocoques.

Immédiatement, elle reçoit 5.000 U.O. de Pénicilline dans chaque ventricule, un gramme de sulfadiazine par os pro die, pendant toute l'hospitalisation (22 jours) 15.000 à 50.000 U.O. de Pénicilline toutes les 7 heures par voie intra-musculaire.

Une fois par jour, pendant les trois premiers jours, on lui donne, par voie lombaire, 40.000 U.O. de Pénicilline.

Le 4ème jour, on pense à la guérison : tous les signes cliniques sont favorables ; l'apyrexie est totale, le liquide céphalo-rachidien clair;

Le 7ème jour : on note une rechute et la thérapeutique d'attaque est reprise.

Le 10ème jour, après la ponction lombaire, surviennent inopinément des convulsions généralisées. Croyant à une recrudescence de la méningite, 60.000 U.O. de Pénicilline sont introduites dans les espaces sous-arachnoïdiens le lendemain avant midi.

Immédiatement après, l'enfant, jusqu'alors calme, devient agitée, pleure continuellement et vomit abondamment. Deux heures après l'injection, nouvelles convulsions généralisées rapidement arrêtées par un lavement contenant 0,08 g. de Seconal. Durant 4 jours, on continue à donner 40.000 U.O. par voie lombaire malgré les convulsions qui suivent chaque injection dans un délai à peu près semblable.

Le 17ème jour, la température, jusqu'alors à 37°, remonte brusquement à 39,9°.

On rend la Pénicilline responsable et on la supprime par voie lombaire. (En réalité, la poussée thermique était due à une rhino-pharyngite non influençable par la médication).

On supprime l'antibiotique le 20ème jour de l'affection et on rend l'enfant à ses parents le 22ème jour ; elle n'a pas de température, dort et mange bien, prend du poids ; son psychisme est normal.

Il ne reste aucune séquelle comme le confirme l'examen pratiqué un mois plus tard.

D'autre part, MM. PHILIPPE et GOUTORBE ont observé un cas comparable :

Une petite fille de 8 mois 1/2 a eu une otite double paracenthésée. Le 29 Mai 1948, à son entrée dans leur service, l'enfant est pâle, vomit ; elle a de la fièvre (39,2°) et présente une raideur à la flexion profonde de la nuque.

L'otologiste, consulté, lui trouve une rhino-pharyngite, mais les tympans normaux.

Elle reçoit 500 cc. de sérum salé et de la pénicilline en aérosols, 15 minutes toutes les deux heures.

Le 30.V., la température est à 38,4°. Les vomissements s'espacent ; la nuque s'assouplit.

Le 31.V., remontée thermique à 39°, reprise des vomissements après chaque biberon et raideur de la nuque très accentuée.

La ponction lombaire ramène un liquide opalescent contenant de petits éléments de type pneumococcique.

On injecte alors, dans la journée, 600.000 U.O. par voie musculaire et, par voie rachidienne, 10.000 U.O. diluées dans 5 cc. de sérum physiologique, après avoir soustrait la même quantité de liquide céphalo-rachidien.

Le 1.VI., l'état général s'améliore, la température s'abaisse à 38°, mais, si les vomissements diminuent, la raideur de la nuque persiste.

Le traitement est le même. L'injection rachidienne se fait sans incident ; mais, 20 minutes après, l'enfant pâlit et crie, tandis qu'apparaissent des contractures dans les quatre membres. Alors, le nourrisson est en proie à des crises de contractures en flexion des quatre membres, évoluant par paroxysmes subintrants ; tandis que la tête est rejetée en arrière, la fontanelle se tend, les yeux se révulsent et plafonnent, les pupilles sont en mydriase.

Des signes d'œdème aigu du poumon sont alors objectivés : expectoration mousseuse, pouls filant, râles aux deux bases pulmonaires. Une ponction lombaire retire quelques cc. de liquide et la fontanelle s'affaisse. On met en oeuvre un traitement d'ouabaine, ventouses scarifiées et Cardénel sodique. Mais les crises convulsives ne s'atténuent pas. L'enfant meurt en deux heures dans l'hyperthermie (41,8°).

Les convulsions après injections intra-spinales de pénicilline sont relativement rares ; elles se produisent, par contre, avec une fréquence plus grande si la voie occipitale est utilisée.

REGLER et BUCHMAYER ont administré à une jeune malade, pour une méningite à méningocoques, 250.000 U.O. de Pénicilline par 24 heures en intra-musculaire et, à l'occasion d'une ponction lombaire, 50.000 U.O. le même jour.

En même temps, on procède, en outre, à une ponction sous-occipitale suivie aussi d'injection de Pénicilline. 3/4 d'heure après cette injection, apparaît un syndrome d'œdème pulmonaire qui s'atténue sous l'action de la thérapeutique, puis reparait au bout de quelques minutes en s'accompagnant de spasmes oculogyres. Les crises se renouvellent en s'atténuant pendant une huitaine de jours, tandis que la voie occipitale était abandonnée, mais que la voie lombaire était conservée.

La guérison des accidents d'intoxication fut obtenue en 8 jours, et la convalescence de la malade se fit sans incident.

Des troubles, ceux-là rarissimes, ont aussi été signalés, presque exclusivement chez des fillettes ; l'effet toxique de la médication ne se manifeste plus sur le système nerveux, mais se fait sentir sur le mécanisme intime de la pensée. C'est un cas caractéristique de psychose pénicillinique que KLINE et ses collaborateurs nous rapportent :

Une fillette de 12 ans reçoit, pour infection des voies respiratoires, 480.000 U.O. de Pénicilline par voie intra-musculaire, sans incident, le 13 Mars 1947. Réadmise à l'infirmerie de son collège, le 18 Mars, pour une otite, on lui en injecte 420.000 U.O. et elle prend 3.800.000 U.O. per os, en 10 jours

Le 19.III., la température accuse 39,3°, tandis que survient de l'urticaire et des arthralgies ; les doigts, les genoux, les mollets, les chevilles enflent, deviennent douloureux, rouges et tendus. Il n'existe alors ni lésion infectieuse, ni affection neurologique.

Les examens de laboratoire (formule sanguine, numération et sédimentation globulaires, analyse d'urine) ne décèlent aucun trouble.

Elle reçoit, le 30.III., 100 mg. de Pyrribenzamine, trois fois par jour.

Le 1er Avril, on lui injecte 1 g. de Novocaïne dilué dans 500 cc. de sérum glucosé à 5 %, en goutte à goutte intra-veineux.

Le 4 Avril, elle est agitée, anxieuse, constamment crispée à ses couvertures et se plaint "d'entendre des voix". Elle soupçonne tout le monde et se méfie de tout et de tous. Elle accuse un des médecins de communiquer par téléphone, pendant la visite, avec son père et dit qu'elle a entendu clairement la voix de celui-ci. Elle entend des voix venant "de la fenêtre" et d'une pièce voisine (qui est vide) et fut surprise à leur répondre.

Rétrospectivement, elle soupçonne que l'injection de Novocaïne faite deux jours avant contenait un poison.

Dès l'apparition des manifestations de psychose, la pyribenzamine fut arrêtée et malgré cela les symptômes mentaux et l'urticaire persistèrent ainsi que la fièvre pendant trois jours.

Le 7 Avril, les signes s'atténuèrent progressivement. L'enfant redevint normale en quatre jours.

Cette psychose doit, à notre sens, être attribuée à une forme d'œdème cérébral dont les manifestations seraient liées à une forme de psychisme particulière.

Il semble, d'autre part, que si des accidents graves, voire très sérieux, ne sont pas à redouter par la voie per orale, sous forme de tablettes, il faille, néanmoins, mentionner certains incidents qui, loin d'être comparables à ceux de la voie parentérale, empêchent cependant de continuer la médication par la bouche.

GOLDMANN et FARRINGTON, suivant des malades de tous âges, parmi lesquels des enfants, ont décrit des stomatites et des glossites survenant après l'absorption de tablettes de pénicilline que l'on faisait sucer aux sujets.

Ils notent que la langue et les muqueuses buccales et pharyngiennes sont rouges, douloureuses, œdématisées, présentent, en certains endroits, des aspects aphthoïdes ; la langue et la muqueuse paletine étant couvertes de papules rouges ; cependant, jamais les auteurs n'ont noté d'altération des papilles linguales.

Il s'agissait, en général, de malades ayant une hypersensibilité de la muqueuse chez des individus ayant déjà reçu de la pénicilline et qui, d'autre part, présentaient dans la bouche des causes d'irritation locale (dents cariées, appareils de prothèse). Mais la pénicilline paraît devoir jouer un rôle dans ces stomatites car le test à la pénicilline, fait sur la muqueuse buccale, était positif.

Nous avons pu, d'autre part, examiner des manifestations d'intolérance par l'application de la pénicilline en topiques cutanés, mais, comme le montrent les deux observations suivantes, il s'agit généralement d'enfants soit déjà sensibilisés par un traitement pénicilliné antérieur, soit atteints par une polysensibilisation connue.

Le jeune Louis B... (5 ans) nous est conduit le 17.1.50 pour un impétigo généralisé mais prédominant à la face, survenant dans le décours d'une pneumopathie, pour laquelle il avait reçu, en 3 jours, 500.000 U.O. de pénicilline. Nous prescrivons, contre la dermatose, une pommade à la pénicilline (200.000 U.O. dans 20 g. d'excipient habituel) associée à une potion calmante et tout paraît rentrer rapidement dans l'ordre quand le 24.1.50, nous voyons apparaître un érythème diffus surtout important à la face et sur les fesses, tandis que se développe un malaise général (avec fièvre à 38,7°) et un certain degré de dysphagie. La peau, très douloureuse au palper et extrêmement irritable, est couverte de stries rougeâtres qui se dessinent sur un fond rosé où les follicules pileux se détachent en de petits points rosés plus foncés donnant l'aspect de "peau de chagrin". Parallèlement, de l'œdème apparaît au niveau des orbites et des lèvres (il n'y a pas d'albuminurie).

Tout ce syndrome disparut en quelques heures après la suppression de la pommade qui fut, le lendemain, remplacée par une autre pommade contenant de la Tyrothricine à 1 % : cette dernière fut très bien supportée. L'excipient étant le même, il s'agissait donc d'une intolérance élective à la pénicilline.

Dans d'autres cas, cependant, l'intolérance outanée à la pénicilline peut survenir d'emblée chez des sujets allergiques congénitalement. Comme ce fut le cas pour le jeune Jean-Jacques J....

Il s'agit là d'un nourrisson de 6 mois 1/2, ancien prématuré débile (0,65 m. - 4,800 kg.), dont les deux parents présentent des manifestations d'allergie, le père a des fréquentes crises d'urticaire, le mère fait des attaques d'asthme cataménial.

Pour une dermo-épidermite "ayant commencé peu de temps après sa naissance", nous apprend l'anamnèse, on avait prescrit pour lui des solutions d'éosine, de vert de méthyle et violet de gentiane, des pommades aux sulfamides, également mal tolérées. Dans tous les cas, l'enfant présentait, au dire de la mère, de l'agitation, de l'insomnie et, à ce qu'il lui semblait, le prurit était encore plus intense.

A notre tour, nous prescrivons, le 20.1.49, un cold-cream à la pénicilline (200.000 U.O. pour 20 g. de cold-cream) ; le surlendemain, les signes habituels de l'intoxication médicamenteuse apparaissent avec, en outre, un peu de bouffissure de la face et d'œdème du dos des mains. Parallèlement, l'auscultation montre des râles muqueux dans les deux champs pulmonaires, faisant penser à une "bronchite esthmetiforme".

Arrêtant la Pénicilline, les manifestations allergiques s'atténuèrent et un demi-comprimé de 2786 RP (néo-antergon) pro die pendant 3 jours fait cesser tout le syndrome (24.1.49). Nous cessons toute thérapeutique pendant 5 jours, puis, nous mettant sous la protection d'injections d'extraits de tête de sangsue (hirudex) pendant 4 jours, à doses progressivement croissantes, le 30 Janvier nous conseillons des applications locales de solution de Tyrothricine à concentrations croissantes (1/1.000, 1/500, 1/200, 1/150, 1/100) pour atteindre, sans manifestation, les 2 % efficaces en dix jours. Le 5 Février, la dermo-épidermite s'atténueait pour guérir le 13.II sans que l'enfant ait manifesté aucune intolérance. L'extrait de tête de sangsue fut cessé, à son tour, le 15 Février et la guérison survint sans incident.

Lorsqu'un traitement pénicilline est indiqué, il y a intérêt à le poursuivre le moins longtemps possible, surtout s'il s'agit d'infections à staphylocoques. En effet, M. MARTIN et son école ont montré que, à côté de souches de staphylocoques producteurs de pénicillinase, il en est d'autres qui, au cours du traitement, peuvent, par mutation, devenir pénicillino-résistants.

Dans les cas de pénicillinothérapie prolongée, MOSONYL et O'BLATT ont signalé des troubles importants du métabolisme vitaminique après un traitement par 160.000 U.O. pro die et durant une semaine, ils trouvèrent par des dosages systématiques une chute importante du taux sanguin de la Vitamine C chez un nourrisson de 3 mois,

et des désordres importants des autres vitamines hydrosolubles, en particulier du complexe B. Point n'est besoin d'insister sur l'importance de ce déficit dans un organisme en voie de croissance, qui serait dû à un trouble de l'équilibre des flores buccale et intestinale, en liaison avec la thérapeutique pénicillinée.

D'autre part, les 30 à 35 % de pénicilline qui ne sont pas éliminés et que l'on ne trouve pas dans l'urine peuvent directement influencer la respiration cellulaire et produire des troubles biochimiques importants dans l'organisme.

Pathogénie des accidents dus à la pénicilline

Si au début de la mycothérapie on a pu incriminer valablement des impuretés souillant l'antibiotique, en particulier des traces d'histamine, dans la genèse des accidents observés, il semble maintenant que l'on soit autorisé à éluder cette pathogénie et qu'il faille en rechercher la cause dans une sensibilité naturelle ou acquise du sujet à la pénicilline elle-même ou à des contacts antérieurs avec des organismes voisins du *pénicillium notatum*.

Il est remarquable, en effet, de voir survenir des troubles à la pénicilline, avec une plus grande fréquence, chez les anciens prématurés et aussi chez les débilos. Il est loisible de faire intervenir dans la pathogénie des accidents le terrain dans une certaine mesure immature ; mais, ne pourrait-on pas aussi faire jouer un rôle de sensibilisant au muguet si fréquent chez de tels sujets ? On sait la persistance de cette affection due à "*Candidum albicans*" qui, dans certains cas, envahit non seulement les muqueuses linguale et buccale, mais aussi la muqueuse oesophagienne et peut ainsi libérer dans l'organisme les produits de son métabolisme. Il nous paraît difficile de ne voir qu'une coïncidence dans la coexistence fréquente d'accidents de la mycothérapie avec cette mycose d'autant que les épidermo-mycoses qui peuvent survenir chez l'enfant sont, elles aussi, souvent retrouvées chez les sujets faisant des accidents d'intolérance après la Pénicillinothérapie.

Devant l'importance de tels troubles, beaucoup d'auteurs, en particulier PECK et son école, ont cherché à mettre en évidence les sujets allergiques ou idiosyncrasiques par la méthode des tests cutanés faits en intradermo-réactions avec 2.000 U.O. de Pénicilline cristallisée solubilisée dans 0,1 cc. de solution isotonique de chlorure de sodium ; les résultats furent lus 48 heures plus tard. On observe alors, soit des réactions de type urticarien, soit des réactions de type érythémato-vésiculaire.

Il semble, d'après les recherches actuelles, que le type érythémato-vésiculaire doive entraîner de plus grandes précautions encore dans la conduite d'un éventuel traitement pénicilliné ultérieur.

D'après PECK, en effet, une réaction urticarienne signifierait une hypersensibilité à la médication temporaire ; la reprise de la médication pourrait être envisagée à condition de faire une désensibilisation par absorption préliminaire de Pénicilline per os, puis par voie musculaire, à doses prudemment croissantes.

Par contre, l'observation d'un type réactionnel érythémato-vésiculaire indique une tendance à la persistance de l'intolérance, voire une extension possible des manifestations, c'est-à-dire l'extrême prudence avec laquelle on doit reprendre un traitement avec la Pénicilline, qui ne doit être envisagé que si aucune autre thérapeutique ne peut être mise en oeuvre.

Lorsque des tests cutanés se montrent positifs alors que le malade n'a jamais été antérieurement soumis à un quelconque traitement par la Pénicilline, il faut rechercher avec le plus grand soin, avant de commencer le traitement, la possibilité pour le sujet d'avoir présenté antérieurement une dermato-mycose, car les tests à la Pénicilline faits dans ces "sensibilisations spontanées" se révèlent trois fois plus fréquemment positifs chez les sujets présentant une réaction positive à la Tricophytine que chez ceux qui n'y sont pas sensibles : les champignons responsables des mycoses cutanées ou muqueuses sont capables, en effet, de produire une substance possédant beaucoup des caractères de la Pénicilline et, en particulier, celui de sensibiliser le sujet à cet antibiotique.

N'enmoins, malgré le très grand intérêt de cette hypersensibilité, assez fréquente, pour expliquer les troubles primitifs engendrés par une injection de Pénicilline, ils ne sont pas, loin de là, capables d'expliquer les phénomènes nerveux qui suivent les injections intra-rachidiennes de Pénicilline car, à côté des phénomènes généraux de sensibilisation, il est des circonstances locales qui, dans ce cas, entrent pour une part très importante dans la pathogénie des troubles observés.

Il faut différencier, dans les manifestations nerveuses d'intolérance rachidienne à la Pénicilline, les accidents à type paralytique et les réactions méningées d'une part, et les convulsions d'autre part.

Pour expliquer les premiers, il faut, à notre sens, donner la priorité aux phénomènes de sensibilisation et à l'intolérance méningée locale. Un rôle important est joué, comme dans toute intolérance médicamenteuse des méninges, par la concentration des solutions et par le volume du liquide injecté.

Il en va tout autrement pour expliquer les convulsions ; on doit, dans ce cas, remarquer qu'en général un intervalle variable de 2 à 4 jours existe entre l'injection intra-rachidienne et l'apparition de la première convulsion. Ce temps de latence nécessaire paraît plaider en faveur d'accidents oedémateux cérébraux sous la dépendance d'un dérèglement neuro-végétatif agissant sur les vaisseaux de la région à partir du point d'injection comme M.S. THIEFFRY a pu le voir à l'autopsie d'un enfant mort d'un tel syndrome.

En outre, il est probable qu'il existe un facteur épileptogène irritant, inhérent à la Pénicilline, même la plus purifiée ; on a une preuve clinique de cette irritation par la lymphocytose importante parfois, mais toujours nette, qui suit très souvent une injection intra-rachidienne : cette lymphocytose existe dans le liquide céphalo-rachidien, mais aussi quelquefois dans le sang. Elle apparaît, d'après RAMMELKAMP, même à la dilution de 1.000 U.O. par cc.

JOHNSON, de son côté, appliquant des solutions concentrées ou de la poudre de Pénicilline au niveau du cortex cérébral chez le chat, le chien, le singe, montre que, dans tous les cas, on peut obtenir des crises convulsives typiques et que, même chez l'homme, l'application directe sur ce cortex de 10.000 à 20.000 U.O. est suffisante pour déclencher des convulsions nettes.

Cet auteur ajoute que les facteurs convulsivant et antibiotique sont liés, qu'ils sont tous les deux atténués par le vieillissement, l'ébullition et l'acidification de la solution de pénicilline. Ces caractères paraissent dus, non pas à une forme spéciale de fabrication de l'antibiotique, mais à la pénicilline elle-même puisque des manifestations en tous points semblables ont été reproduites avec des échantillons venant de dix laboratoires différents et même avec de la pénicilline purifiée et cristallisée.

Ces crises, quoiqu'assez rares, doivent être suivies avec la plus grande attention, car leur pronostic est imprévisible ; cependant un facteur de bénignité peut être trouvé dans leur cédation rapide, la répétition des convulsions à des injections différentes ne paraît pas assombrir le pronostic. Néanmoins, certaines d'entr'elles évoluent d'une seule tenue vers la mort, en liaison semble-t-il avec la proximité des centres neuro-végétatifs de la moëlle épinière ; ces centres, et non pas des impuretés ou les sels de pénicilline utilisés, paraissent jouer un rôle décisif dans l'apparition de l'œdème pulmonaire, en particulier.

Quoiqu'il en soit, les convulsions doivent être interprétées comme un signe d'alarme qui peut précéder de peu la mort ou annoncer la possibilité de signes pulmonaires et vasculaires (œdème aigu du poumon ou collapsus), voire des signes neurologiques à type d'hémiplégie, transitoire ou permanente. Peut-être, dans ce dernier cas, comme pour la sulfamidothérapie rachidienne, est-il possible de faire jouer un rôle au décubitus latéral au moment ou dans les heures qui suivent l'injection.

Mais, étant donné l'extrême rareté de ces accidents, il n'y a pas lieu de proscrire la voie rachidienne quand elle est indiquée.

Accidents de la streptomycinothérapie

Les manifestations de l'intoxication thérapeutique due à la Streptomycine paraissent peut-être plus fréquents que ceux de la pénicillinothérapie ; mais, dès l'abord, une remarque s'impose : la streptomycine étant très souvent utilisée, en cas de processus tuberculeux, il est très difficile de savoir si les troubles observés se rapportent à une résistance propre du germe à la médication ou à l'antibiotique ou même, du fait que le médicament permet une évolution plus longue de la maladie, à des séquelles de l'affection traitée.

Il faut reconnaître qu'actuellement les accidents sont relativement peu nombreux ; en effet, la posologie est bien connue et les abus d'emploi qui existent pour la pénicilline n'ont pas pu encore se faire sentir nettement pour la streptomycine en créant des accoutumances, des résistances, des sensibilités, des allergies.

Parmi les accidents bénins, fréquents, il faut noter surtout la céphalée, la fièvre, les éruptions polymorphes de la peau et le vertige, associé souvent à des bourdonnements d'oreille.

On a de même incriminé l'intolérance dans la détermination d'accidents mineurs. Elle est sans doute la cause de phénomènes très fréquents, surtout digestifs (vomissements et diarrhée) qui rendent le traitement pénible. Une preuve peut en être fournie par la thérapeutique elle-même, puisque tous ces troubles bénins cèdent facilement aux anti-histaminiques de synthèse.

A cause de l'emploi de la Streptomycine en de longs traitements, il faut distinguer trois modes de toxicité de la Streptomycinothérapie :

- les accidents aigus,
- les accidents dus à la répétition pendant des semaines de la même thérapeutique,
- enfin, des accidents de sensibilisation.

A côté d'un érythème, le plus souvent d'allure urticarienne, disséminé à tout le corps, apparaissent dès la deuxième semaine du traitement et qui pourrait être qualifié de biotropique, on note quelquefois une modification de la peau au niveau du point d'injection.

Dans trois cas, chez de très jeunes enfants, entre 1 et 3 mois, de développement normal, traités pour coqueluche sévère par 0,20 g. par jour de streptomycine diluée dans 2 cc. de sérum physiologique, nous avons vu survenir, au bout de 2 à 3 jours, des réactions locales irritantes : la région fessière est douloureuse,

entraînant l'impotence fonctionnelle de la cuisse, tandis que le genou et le pied ne paraissent pas atteints. Cependant, une rougeur et une chaleur locales intenses, traduisent un certain degré d'inflammation, sont facilement mises en évidence ; il est impossible de les rattacher à une contamination puisque, pour chaque enfant, une seringue spéciale est utilisée, stérilisée à la chaleur sèche à 120° et qu'un flacon individuel est prévu.

L'examen montre une surface de la taille d'une pièce de cinq francs indurée, cartonnée, non adhérente aux plans musculaires et mobile sans se déformer avec la peau adjacente, sans oedème corollaire.

La douleur peut parfois être atténuée par l'adjonction, au produit injecté, de novocaïne ou de procaine. Néanmoins, KEEFER et son école, rapportent que si la douleur peut être calmée par l'hydrochlorite de procaine associé à la Streptomycine, ils ont pu, dans quelques cas, observer que les paresthésies irradiées du point d'injection disparaissent seulement quand on cesse la procaine. Quoiqu'il en soit, l'induration ne peut être réduite par les moyens habituels (compresses chaudes ou effleurages).

Dans un cas, on peut, au bout d'un certain temps, mettre en évidence des paresthésies qui semblent associées et qui, comme l'induration, régresseront spontanément.

De leur côté, M. BOQUIEN et ses collaborateurs ont observé, chez 45 % de leurs petits malades, l'apparition de vergétures, blanches et nacrées, ou violacées et purpuriques, se localisent aux hanches et aux genoux et en notent une plus grande proportion chez les méningitiques et, parmi eux, chez les sujets féminins.

On a remarqué pour la Streptomycine des réactions semblables à celles de l'histamine déclenchant des phénomènes parfois graves. Sans nier la possibilité de traces d'histamine et de substances histamonoïdes dans les premiers échantillons utilisés, il est impossible de leur attribuer toutes les réactions allergiques auxquelles donne lieu la Streptomycine. Cependant, il faut savoir s'arrêter complètement le traitement que lorsque l'affection en cause est jugulée et, si l'on doit reprendre la médication, il faut observer un temps de repos suffisamment long, sinon des accidents de sensibilisation très sérieux sont à redouter comme le Professeur Etienne BERNARD l'a récemment encore rapporté à propos d'un cas mortel d'intolérance chez un adulte.

Les manifestations de sensibilisation cutanée prennent toutes les formes, depuis le simple érythème diffus jusqu'aux rashs scarlatiniformes ou urticariens, voire hémorragiques. La plupart de ces éruptions apparaissent du 2ème au 10ème jour du traitement. Elles peuvent ne durer qu'une journée mais, dans certains cas, persistent plusieurs jours, accompagnées ou non de fièvre.

MM. BERTOYE et LANTERNIER ont vu apparaître, dans 3 cas sur 11 enfants traités, des éruptions, soit au 3ème jour, bénignes, soit vers le 20ème jour, soit même plus tardives ; mais dans ce dernier cas, elles prennent une intensité très grande et peuvent revêtir l'allure purpurique avec un prurit intense.

Ces mêmes auteurs ont vu aussi, chez leurs jeunes malades, des douleurs diffuses, cutanées et musculaires, spontanées et provoquées, généralisées avec hyper-osthésie cutanée intense d'un des petits malades contrastant avec une ponction lombaire redevenue normale et rétrocedant avec l'arrêt de 4 jours, puis la reprise du traitement à la Streptomycine à la dose de 0,10 g. par jour,

Il est important de noter ces manifestations pour prévoir les réactions possibles du malade à un autre traitement éventuel par la Streptomycine. De tels malades, en effet, réagissent fréquemment dans la suite à une seule injection de Streptomycine avec réapparition brutale du rash et de la fièvre et survenue de phénomènes de shock et de bronchospasmes.

Les accidents de la streptomycinothérapie pratiquée pendant de longues périodes ressortissent à trois séries de réactions :

- . les désordres sanguins,
- . les troubles rénaux,
- . et les lésions nerveuses,

- Parmi les stigmates sanguins, l'éosinophilie est celui qui apparaît le premier, persiste le plus longtemps et disparaît longtemps après la fin du traitement : elle ne constitue d'ailleurs pas un pronostic particulièrement fâcheux et est très fréquemment retrouvée : KEEFER l'a remarquée 9 fois sur 11 cas, FARRINGTON l'a trouvée 14 fois sur 16, BENHAMOU 17 fois sur 21 malades. Elle apparaît de façon variable, souvent assez vite, le 9ème jour pour FARRINGTON, presque toujours dans la 2ème ou 3ème semaine du traitement pour BENHAMOU. Elle disparaît aussi de manière différente, du 60ème au 100ème jour dans la statistique de FARRINGTON, mais BENHAMOU la retrouve encore au 5ème et même au 9ème mois après la cessation de la thérapeutique.

Pendant le traitement, de même, l'éosinophilie se manifeste selon une courbe capricieuse ; on ne la retrouve pas toujours aussi nette à des examens successifs faits de semaine en semaine. Dans la série de malades suivis par BENHAMOU, le nombre des polynucléaires éosinophiles suit une nette progression pour atteindre son maximum entre le 3ème et le 4ème mois et disparaît de 4 à 6 semaines après le traitement. Dans une autre série observée par FARRINGTON, l'éosinophilie apparaît d'abord de façon intermittente, persistant une ou deux semaines, puis disparaît pour réparaître et, vers la 7ème semaine, atteint un niveau constant pendant 60 à 100 jours, puis le pourcentage décroît graduellement pour atteindre 4 et 3 %, 4 à 6 semaines après la fin du traitement. L'auteur américain a noté dans deux cas une leucopénie transitoire sans granulocytopénie au moment où l'éosinophilie atteignait son maximum.

A côté de celle-ci, liée à la Streptomycinothérapie, considérée, à juste titre semble-t-il, comme une anomalie sans valeur péjorative, la streptomycine peut créer des lésions des éléments sanguins aboutissant à des accidents toujours sérieux et quelquefois mortels : d'où l'importance de la numération sanguine au moins hebdomadaire.

Une observation de M. BENHAMOU et de ses collaborateurs est, à ce sujet, caractéristique :

Un garçon de 11 ans, traité pour un mal de Pott lombaire depuis 8 mois, présente de la fièvre, de la toux et, en même temps, une forte réaction méningée et des vomissements. Une ponction lombaire permet de mettre en évidence 160 éléments, mais le Bacille de Koch ne peut être identifié, il le sera plus tard grâce à une culture de liquide céphalo-rachidien sur milieu de Lowenstein. Par ailleurs, la radiographie pulmonaire montre un semis miliaire bilatéral. On prescrit alors 2 g. par jour de Streptomycine par voie musculaire.

A mesure que le traitement est appliqué, on voit une baisse progressive des leucocytes dans le sang (Cf Tableau N° 5 ci-contre), tandis que, cependant, la courbe fébrile s'abaisse et que la raideur de la nuque s'atténue. Les stigmates sanguins demeurent à leur taux antérieur quand, brusquement, au 30ème jour du traitement, survient un purpura généralisé ; la formule sanguine montre un abaissement considérable du nombre des plaquettes sanguines et une disparition presque totale des polynucléaires.

Le 31ème jour, la formule est la même, le temps de saignement est de 1 heure, le temps de coagulation de 15 minutes, mais le signe du lacet est négatif.

Par contre, le myélogramme, loin de refléter l'hémogramme, permet de voir de gros myélocytes non nucléolés, très nombreux, rappelant les formes d'agranulocytose du type Rohr qui surviennent en particulier dans les accidents dus au pyrimidon.

Malgré un traitement à la Pénicilline à fortes doses et des transfusions, la mort survint 48 heures plus tard.

MM. LEREBoullet et OPPERT, de leur côté, ont observé une fillette atteinte de granulie pulmonaire et traitée en un mois par 29 g. de streptomycine, qui eut une hémopathie mortelle avec stomatite nécrotique et hémorragies récidivantes. De même que dans le cas précédent, le myélogramme montrait l'existence d'une réaction hyperplasique formée de cellules de type myélocytaire ; ces cellules se retrouvent dans le sang tandis que les granulocytes en avaient entièrement disparu.

M. MEYER a rapporté également deux cas d'hémopathies graves après streptomycinothérapie.

Peut-être doit-on attribuer la valeur d'un signal d'alarme de telles hémopathies à l'apparition, chez un malade traité par la Streptomycine, d'une leucopénie avec granulopénie s'accompagnant souvent d'anémie. A ce sujet, M. BENHAMOU rapporte le cas d'un garçon de 3 ans, traité depuis 9 mois pour méningite tuberculeuse par 0,50 g. de Streptomycine en injections intra-musculaires par jour et qui n'avait plus que 3 éléments dans le liquide céphalo-rachidien quand apparurent des pétéchies au niveau des paupières. La formule sanguine est alors :

T A B L E A U N° V

<u>Jours de Traitement</u>		<u>Au 8ème jour</u>	<u>Au 16ème jour</u>	<u>Au 30ème jour</u>
Hématies		3.600.000	3.300.000	3.700.000
Hémoglobine		—	—	65
Valeur globulaire		—	—	0.88
Plaquettes sanguines		—	—	4.000
Leucocytes		5.200	4.500	2.500
Polynucléaires	Neutrophiles	77 %	75 %	3 %
	Basophiles	0 %	0 %	0 %
	Eosinophiles	0 %	0 %	0 %
Monocytes		1 %	2 %	10 %
Moyens Mononucléaires		5 %	5 %	37 %
Lymphocytes		17 %	18 %	50 %

Polynucléaires neutrophiles	: 18 %
" basophiles	: 0
" éosinophiles	: 0
Monocytes	: 6 %
Moyens mononucléaires	: 36 %
Lymphocytes	: 40 %

Alors que quelques jours avant, le petit malade avait 45 à 50 % de granulocytes et aucun trouble de la crase sanguine. Une anémie importante se développait parallèlement.

On donne à l'enfant 10 mg. par jour par os d'acide folique et le nombre des granulocytes revient à 40 % sans que le traitement soit interrompu.

Nous avons, pour notre part, suivi le jeune Bernard B..., né le 26 Août 1949 et pesant, à la naissance, 3,800 kg. Nous l'avons examiné à l'âge de 15 jours pour vomissements incroyables apparus, nous dit la mère, au 3ème jour de la vie ; pour ce mobile, on avait jugé bon de suspendre dès lors l'allaitement maternel et on offrit à l'enfant toutes sortes de laits (lait de vache et divers laits industriels) sans faire pour autant cesser les vomissements. Le 10 Septembre, un examen otorhinolaryngologique nous démontre une otite bilatérale : la paracenthèse est double et il faut compléter à droite par une antrotomie, ce qui nécessite l'hospitalisation (14 Septembre).

Ayant été mis au lait de femme, il présente des vomissements moins accusés mais encore importants : à l'âge d'un mois le nourrisson ne pèse que 3,200 kg. Une radiographie gastrique montre alors une pléiature de l'estomac (génératrice des troubles observés).

Au cours de son séjour à l'hôpital, le petit malade fait une septicémie à bacille pyocyanique (retrouvé à l'hémoculture) et il en guérit grâce à un traitement par la chloromycétine.

Il sort de l'hôpital le 26 Septembre, apparemment en bonne santé, quoique légèrement anémié. Dès lors des décharges pyocyaniques sont observées dans l'urine ainsi que de nombreux colibacilles. Le 8 Octobre, un traitement à la Streptomycine en injections intra-musculaires (0,20 g. par jour, en deux fois) est alors commencé ; le 12, on note un clocher thermique à 38° qui, malgré un examen complet, ne peut être expliqué ; les oreilles, en particulier, sont entièrement normales. La fièvre se maintient entre 38° et 38,3°, les urines sont cependant encore troubles. La numération globulaire montre une éosinophilie nette (cf tableau N° VI ci-contre). Pensant à une intolérance à la Streptomycine par la voie musculaire d'une part, et devant l'état d'hypotrophie de l'enfant d'autre part, nous donnons l'antibiotique, à la même dose, par voie buccale le 15 Octobre.

Le 18, soit au bout de 3 jours, la température est à 37,8° mais l'éosinophilie persiste ; cependant, les urines sont redevenues claires, l'enfant peut mieux reposer et son sommeil est plus calme ; éveillé, il présente moins d'agitation.

Il s'alimente mieux quoique des vomissements surviennent encore une ou deux fois dans la journée. La partie semblait gagnée quand, ce même jour, la mère remarque dans les couches quelques gouttes de sang ; les urines sont, elles aussi, rougeâtres et on y met en évidence des hématies. Parallèlement, se développe un syndrome hémorragique, des pétéchies apparaissent sur les bras, surtout, à droite, de légères épistaxis surviennent. Le signe du lacet est douteux,

Nous avons alors donné à l'enfant, pendant 6 jours :

- . Vitamine PP : 0,15 g. par jour per os,
- . Vitamine K : 10 mg. par jour en suppositoires
- . Acide folique : 5 mg. par jour en deux fois (1/2 comprimé dans les biberons du matin et du soir),

tout en maintenant la Streptomycine en ne donnant que 0,10 g. par jour. Le 22 Octobre tout est rentré dans l'ordre, la Streptomycine est alors arrêtée.

Le 20 Novembre, l'enfant pèse 4,400 kg., ses urines sont claires, il n'a plus de colibacilles ni de bacilles pyocyaniques, sa formule sanguine se répare. Le 20 Décembre, il pèse 5,050 kg. et son hémogramme est voisin de la normale pour un enfant de son âge.

- A côté des accidents sanguins objectivés par des manifestations de l'arbre urinaire (hématuries, hémoglobinuries), il ne nous paraît pas contestable que la Streptomycine puisse agir directement sur le rein.

Mac DERMOTT signale que chez 9 sur 10 de ses malades, traités par la Streptomycine, on voyait apparaître, surtout si l'urine était acide, des cylindres hyalins et granuleux sans autre manifestation de lésions rénales.

KEEFER et l'école américaine ont publié une statistique sur les effets de la streptomycinothérapie sur le rein.

Le cylindrurie apparut chez 14 des 17 sujets traités ; mais tandis que chez 10 malades elle apparut dans les 48 premières heures du traitement, elle ne se manifesta chez les autres qu'entre 4 et 6 semaines. Des éléments hyalins, granuleux et exceptionnellement cellulaires furent excrétés quoiqu'en petit nombre ; chez 3 malades, l'émission de telles cellules fut variable, mais pour les 11 autres, elle se maintint régulière aussi longtemps que l'urine eut un pH acide.

- Malgré l'importance des troubles sanguins qui sont heureusement très rares, malgré la cylindrurie si fréquente mais sans retentissement clinique dans la plupart des cas, il faut attribuer la plus grande partie des accidents de la streptomycinothérapie aux désordres nerveux.

T A B L E A U N° VI

		<u>25 Sept. 1949</u>	<u>15 Oct. 1949</u>	<u>18 Oct. 1949</u>	<u>20 Nov. 1949</u>	<u>20 Déc. 1949</u>
ties		4.010.000	3.700.000	3.500.000	3.920.000	4.800.000
globine		80 %	70 %	70 %	80 %	90 %
ur globulaire		1	0.95	1	1.1	0.92
ules Blancs		7.000	7.300	4.600	6.700	6.500
nucléaires	Neutrophiles	60 %	55 %	30 %	58 %	54 %
	Basophiles	1 %	1 %	0	2 %	2 %
	Eosinophiles	1 %	5 %	6 %	4 %	3 %
nocytes		28 %	35 %	46 %	32 %	38 %
cytes		10 %	4 %	18 %	4 %	3 %

Ce furent eux qui attirèrent d'emblée l'attention des cliniciens lors des premiers essais thérapeutiques. Mais on ne connaissait pas alors les profondes modifications que l'introduction de cette médication imprimait à des maladies jusqu'alors mortelles en leur permettant d'évoluer et de laisser des séquelles. Ce n'est que progressivement que l'on a pu mettre en évidence ce que le Professeur J. CATHALA a appelé la "rançon des méningites tuberculeuses" et que l'on a différencié parmi les troubles observés ceux qui étaient dus à l'intoxication streptomycinique de ceux qui revenaient à l'évolution jusqu'alors inconnue de la méningite tuberculeuse, affections souvent en cause dans les séquelles nerveuses qui pourraient être confondues avec les accidents de la streptomycinothérapie.

Dans le cas de lésions résiduelles définitives, on note surtout, selon la statistique de M. CATHALA, des hémipariés, des malaises à type épileptique en liaison sans doute avec des adhérences méningées, de la mydriase uni- ou bilatérale persistante ; dans certains cas, on peut voir apparaître de la cécité et de la surdité voire de la surdi-mutité.

Malgré ces réserves, il nous paraît juste cependant d'incriminer la Streptomycine dans certains troubles survenant au cours de la Streptomycinothérapie. Cependant, leur importance a diminué avec l'emploi de produits de plus en plus épurés et des doses moindres.

De même qu'en clinique humaine, les recherches expérimentales faites avec des doses supra-thérapeutiques ont donné des résultats comparables aux troubles observés chez les malades ; si les lésions nerveuses centrales sont prépondérantes, il existe néanmoins des atteintes périphériques indiscutables.

Contrairement aux observations du début de la streptomycinothérapie, les cas de surdité sont très rares et la plupart des cas rapportés à l'action toxique de la médication sont survenus chez des méningitiques, c'est dire la grande circonspection avec laquelle il faut accueillir la possibilité d'une agression toxique.

M. J. CATHALA, dans une statistique portant sur 119 cas, n'a pas constaté une seule atteinte du nerf auditif, considérée par les auteurs américains comme la signature de l'intoxication élective, mais il s'est tenu loin des doses importantes.

Si les surdités totales, les hypoacusies et les bourdonnements d'oreille d'origine toxique sont rares, on constate assez souvent des troubles vestibulaires survenant en cours de traitement. Ils sont moins fréquents chez les enfants que chez les adultes : le malade a d'ailleurs d'autant plus de chances d'échapper à l'action nocive qu'il est plus jeune et que les doses employées (tant journalières que totales) sont plus faibles. Mais les exceptions à cette loi habituelle sont nombreuses et le rôle du terrain est, à ce titre, prédominant.

Le premier signe constaté, qui a la valeur d'un signe d'alarme, est le nystagmus spontané. Malheureusement, il est loin d'être constant et peut disparaître avant l'apparition des troubles plus graves. Il survient, en général, dans la 3ème semaine du traitement entre le 15ème et le 20ème jour, parfois plus tard, voire même après la fin de celui-ci.

Vers le 20ème jour après le début de la thérapeutique surviennent les vertiges, assez souvent difficiles à mettre en évidence chez le nourrisson et le jeune enfant ; chez des sujets plus âgés, on peut plus facilement se rendre compte de son apparition, annoncée parfois par des bourdonnements d'oreille plus ou moins sourds qui, en général, ne durent pas : chez 9 des 10 malades, objets de la communication de Mac DERMOTT, les vertiges apparurent entre le 17ème et le 27ème jour du traitement ; dans certains cas, le sujet, bien que couché, a la sensation de voir tourner les objets autour de lui, plus rarement, il a l'impression de tourner seul parmi un univers immobile. Dans d'autres cas, un simple mouvement brusque dans le lit entraîne un vertige. Si d'aventure les sensations vertigineuses deviennent plus intenses, des nausées surviennent, voire des vomissements pendant un ou deux jours. Le plus souvent, les vertiges disparaissent en 8 à 15 jours, mais ils peuvent parfois réapparaître après quelque temps de façon transitoire, les crises pouvant d'ailleurs se répéter ; la fréquence de ces attaques est en rapport étroit avec la quantité de Streptomycine injectée et avec la durée du traitement.

Mais, le plus fréquemment, l'atteinte vestibulaire est indiquée par des troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements ; si, chez certains malades, on peut noter de la dysmétrie et de la difficulté à exécuter rapidement des gestes précis des membres supérieurs, la principale manifestation est localisée aux membres inférieurs. Quelques sujets sont à peine mis debout qu'après un pas ils s'effondrent, incapables alors de se relever ; chez les plus nombreux, la marche est possible quoique très perturbée, elle est hésitante, le sujet cherche à s'agripper à tout ce qui l'entoure puis, spontanément, interrompt l'expérience et demande à ce qu'on l'aide à regagner son lit. Cette période ataxique peut durer de quelques jours à six semaines, mais dans la très grande majorité des cas, les troubles s'améliorent spontanément et disparaissent sans laisser de séquelles.

Après l'apparition des vertiges et des désordres nerveux, au bout d'un laps de temps d'une quinzaine de jours, on peut mettre en évidence les troubles objectifs des lésions : cependant, certains malades peuvent perdre la fonction vestibulaire sans avoir présenté de vertiges, tandis que d'autres, au contraire, conservent une réflexivité vestibulaire normale malgré l'existence de vertiges sérieux. En dehors de deux cas où une méningite était associée et l'on pouvait parler de destruction du labyrinthe ou du nerf auditif, les Professeurs MOURIQUAND et REBATTU ont observé 14 cas où il n'existait qu'une atteinte vestibulaire isolée, bilatérale. Les vertiges, difficiles à observer, n'auraient cependant pas pu passer inaperçus de l'entourage s'ils avaient été en rapport avec une destruction labyrinthique tant, dans ce cas, leur importance est grande.

La dissociation de cette atteinte plaide pour une action toxique de la Streptomycine sur les centres ou les noyaux vestibulaires. L'atteinte vestibulaire, pour M. MOURIQUAND, est d'une grande fréquence, mais elle n'est pas toujours aussi nette : sur les 15 cas observés, il note une réaction labyrinthique normale, deux réactions incomplètes, deux très fortes hypooxcitabilités et dix inexcitabilités totales.

Dans la statistique de M. FOUQUET, sur 25 malades atteints, 22 ont vu disparaître l'aréflexie ou l'hypooxcitabilité vestibulaire, mais 3 demeuraient des déséquilibrés au bout de dix mois.

On ne peut cependant pas présumer quels malades seront victimes de cette redoutable infirmité, puisque, d'après cet auteur, ni l'âge, ni la dose reçue, ni la durée du traitement ne peuvent expliquer l'action toxique de la Streptomycine ; peut-être, là encore, faut-il incriminer une disposition antérieure du sujet.

Parfois aussi, certains malades présentent des troubles associés aux lésions auriculaires de l'intoxication streptomycinique : si la névrite optique parfois observée ne peut être attribuée à l'antibiotique, on peut cependant y rattacher certains troubles de l'accommodation, et de la diplopie que HINSCHAUW a pu observer surtout à la suite d'un brusque changement de position.

De même, certains malades présentent des vomissements qui peuvent aller jusqu'à l'incoercibilité et qui, bien souvent, plus que les vertiges, peuvent conduire à l'interruption du traitement.

Cependant, dans la plupart des cas, tous ces symptômes associés disparaissent rapidement et brusquement, bien avant la fin des vertiges.

Dans le cas particulier des injections intra-rachidiennes de streptomycine on voit, de même qu'avec la pénicilline, survenir des méningites médicamenteuses dues aux phénomènes d'irritation locale entraînés par l'antibiotique. De même, les convulsions sont à redouter, en liaison avec des perturbations des centres neuro-végétatifs médullaires et à l'œdème cérébral qui peut en résulter. Ce ne sont que des nuances étiologiques car les manifestations cliniques et les conclusions thérapeutiques sont semblables à celles des accidents dus à la pénicilline. Ainsi que pour cet antibiotique, on a pu soupçonner la présence d'un facteur épileptogène dans la Streptomycine et l'effet convulsivant par application directe du produit sur le cortex cérébral des animaux, expérimentalement, et des malades (en neuro-chirurgie) a permis d'aboutir à la notion de facteur convulsivant lié à l'activité thérapeutique et disparaissant comme elle.

Parfois, quoique très rarement, la streptomycine peut agir sur l'état psychique du malade. Dans le cas rapporté par MM. BERTOYE et LANTERNIER, on a vu apparaître un syndrome de délire aigu avec état confusionnel chez une petite fille. Devant l'importance du liquide xanthochromique et de l'hyperalbuminorachie, les auteurs ont envisagé la possibilité d'une rechute de la méningite tuberculeuse traitée, avec blocage. Comme parallèlement survenaient des vomissements incoercibles et un fléchissement rapide de l'état général, les doses furent diminuées, un peu au hasard, à 0,25 g. l'enfant ayant eu de grosses quantités pendant 3 mois (1,50 à 1 g. par jour). A la diminution de posologie coïncide une amélioration parallèlement progressive des résultats de l'examen du liquide céphalo-rachidien et de l'état clinique de l'enfant, ce qui permet de rapporter les troubles à une agression toxique.

M. HEUYER et ses collaborateurs ont, aussi, récemment publié l'observation d'une petite fille de 7 ans, présentant une démence infantile consécutive à une méningite tuberculeuse traitée intensément à la Streptomycine (115 g. par voie générale et 18 g. par voie rachidienne) deux ans plus tôt. Les symptômes méningés disparurent mais un jctura apparut pendant la convalescence au cours de laquelle,

en outre, l'enfant eut la scarlatine : l'état oligophrénique s'accroît et en Décembre 1949, l'enfant sombre dans une démence typique et l'encéphalographie a décelé une dilatation considérable des ventricules cérébraux.

Dans des cas très exceptionnels, après de très longs traitements streptomycines (entre 6 et 8 mois), il est possible de voir survenir des altérations de la muqueuse buccale, comme M. LAMBERT en a rapporté 3 cas chez des enfants.

Il s'agit, le plus souvent, d'une stomatite sans fétidité de l'haleine mais avec lèvres sèches et fissurées, douloureuse et rendant l'alimentation impossible. Les lésions linguales sont polymorphes, extensives et évolutives. Les ulcérations qui les constituent sont peu creusantes, limitées par un liseré rouge, leur fond n'est pas nécrotique ; mais elles ont une très nette tendance à confluer pour former des placards très étendus. La face inférieure de la langue est occupée par des érosions allongées, jaunâtres, mamelonnées, en surélévation sur la muqueuse et n'ayant pas tendance à la cicatrisation. Les lésions de la face supérieure, au contraire, semblent se résoudre à une sclérose superficielle avec leucokératose et dépapillation de la langue.

On ne trouve jamais d'atteinte gingivale associée et jusqu'alors aucun traitement local ne fut efficace ; le plus souvent, la fin de la streptomycinothérapie seule permet une stabilisation des lésions et leur évolution vers la kératose.

On peut, dans d'autres cas, voir s'associer aux troubles de la muqueuse linguale un aspect lichénoïde des muqueuses jugales, en outre oedématisées, voire une allure leuco-kératosique étendue de la lèvre inférieure des commissures ou des régions géniennes avec un manque de souplesse certain de la muqueuse du fait de ces plaques blanchâtres formées d'un piqueté très important.

Malgré l'importance des phénomènes de sensibilisation de l'organisme, il semble que la streptomycine employée localement en particulier en topique cutané, est moins sensibilisante que la pénicilline employée de la même manière : ce sera peut-être une raison d'employer de préférence la streptomycinothérapie quand un traitement antibiotique local est souhaitable ; elle partage, il est vrai, cette propriété avec la tyrothricine, mais il apparaît certain maintenant que cette dernière est moins active que la streptomycine. Cependant, des cas avérés de dermatoses eczématiformes ont été publiés par GOLDMANN après l'usage du topique de cet antibiotique.

Néanmoins l'opinion de GOLDMANN semble devoir être en partie infirmée, par les nombreuses dermites allergiques survenant chez le personnel hospitalier chargé de la préparation des injections de streptomycine : chez les infirmières qui manipulent journellement, pendant longtemps, ce produit, on voit en effet apparaître des érythèmes, des dermites eczématiformes, parfois compliquées d'impétiginisation, des blépharo-conjonctivites comme l'ont rapporté MM. STRAUSS, TOURAINE, et Etienne BERNARD. Ces accidents régressent spontanément, mais là, la sensibilisation de l'organisme demeure.

Essai d'interprétation pathogénique des phénomènes toxiques après streptomycinothérapie

Dans toutes les réactions toxiques que nous venons de décrire, il est loisible de penser que les impuretés peuvent intervenir, mais avec les progrès dans la préparation des antibiotiques, on voit leur place diminuer chaque jour ; d'ailleurs, le fait que les accidents se produisent avec la même fréquence si l'on utilise la streptomycine cristallisée, prouve que la substance active, elle-même, est en cause.

Lorsque l'on emploie la streptomycine non synthétique, il faut admettre : comme MADIGAN et ses collaborateurs l'ont montré, que la toxicité du produit varie selon le milieu de culture utilisé, pour "actinomyces griseus" et le mode d'extraction du produit noble ; elle est aussi différente selon les souches cultivées et même, au début de la fabrication de l'antibiotique tout au moins, certaines streptomycines renfermeraient une substance jusqu'alors inconnue mais génératrice, pour l'organisme humain, de phénomènes toxiques plus importants et plus fréquents que ceux dus à la streptomycine elle-même, en particulier pour les accidents cutanés. Si le rôle de la streptomycine est de beaucoup le plus important dans l'apparition des vergétures, M. BOQUIEN et ses collaborateurs voient aussi un facteur prédisposant dans le fait qu'elles apparaissent surtout chez des sujets en voie de croissance.

Cependant, ils indiquent que :

- dans 50 % des cas, il y a concordance entre la plus grande fréquence des injections sur un des côtés et la localisation des vergétures ;
- dans 14 %, les vergétures répondent au côté où le malade se couche de préférence ;
- dans 36 %, il n'y a aucun rapport, soit que le malade se couche sur les deux côtés, soit que les injections soient en nombre égal, soit que les vergétures soient symétriques.

Pour ces auteurs, il ne peut s'agir de coïncidence ; est-ce un phénomène de croissance anormalement rapide ou plutôt une action spécifique de la streptomycine sur le tissu conjonctivo-élastique ? La question n'est pas encore résolue.

Ne serait-il pas possible d'expliquer l'induration survenant parfois chez de jeunes enfants, par le fait que la solution utilisée dans l'injection est légèrement alcaline et qu'elle produirait une saponification localisée du tissu cellulaire sous-cutané, particulièrement important à cet âge ? Il est, en effet, frappant de constater que jamais, à notre connaissance, de tels accidents aient été observés quand la poudre active a été dissoute, pour traiter une coqueluche, dans du sérum anticoquelucheux fabriqué à partir de sang humain du même groupe que celui de l'enfant, ou que la solution fut pratiquée dans du sérum maternel. D'autre part, de telles

indurations cutanées localisées peuvent survenir après l'injection de produits à pH légèrement alcalin, comme du sérum bicarbonaté, par exemple,

En ce qui concerne l'éosinophilie, presque toujours constatée en cours de streptomycinothérapie, KEEFER et ses collaborateurs ont, les premiers, montré qu'elle ne présente aucun parallélisme constant avec les manifestations nerveuses habituelles ; si le début de l'éosinophilie ne coïncide presque jamais avec les premiers vertiges ou les premiers bourdonnements d'oreille, ils ont cependant remarqué qu'on les retrouve toujours dans l'histoire clinique des malades, mais jamais contemporains : le phénomène sanguin est nettement différent, aussi, des phénomènes cutanés d'intolérance ; il diminue ou disparaît même tandis qu'apparaît l'érythème médicamenteux ou les troubles allergiques primitifs. Mais si l'éruption est secondaire, il y a souvent un accroissement parallèle du nombre des cellules éosinophiles (de 10 à 13 % dans un cas de KEEFER).

FARRINGTON insiste sur le fait que l'éosinophilie la plus nette apparaît précocement quand les réactions cutanées sont douteuses : par exemple, un très minime prurit isolé, persistant 24 heures, une conjonctivite discrète, demeurant 1 ou 2 jours, les deux manifestations disparaissant spontanément sans séquelles, alors qu'aucune thérapeutique n'avait été prescrite.

BENHAMOU, de son côté, remarque que, lorsque les troubles cutanés sont précoces, c'est vers le quatrième mois seulement que l'éosinophilie se manifeste.

Il semble donc que l'apparition de polynucléaires éosinophiles corresponde, non pas à une coexistence avec des manifestations allergiques, mais à un balancement avec ces manifestations : "Tous se passerait donc comme si l'éosinophilie traduisait l'imprégnation de l'organisme par la Streptomycine sans qu'on puisse "parler avec certitude d'un accident allergique." (BENHAMOU).

M. DUROUX a signalé, d'autre part, que sur un millier de malades, il a observé chez 90 % d'entr'eux une polynucléose discrète parallèle à l'éosinophilie et disparaissant à la fin du traitement tandis que l'éosinophilie, en général, persiste quelque temps.

Lorsque, d'autre part, des hémorragies ou des dyscrasies sanguines surviennent en cours de traitement streptomyciné, surtout par os, il y a lieu, à notre sens, d'incriminer une carence vitaminique due à la destruction partielle de la flore intestinale, comme l'ont montré LUCHERINI et SCHIAVETTI expérimentalement.

Ces auteurs, en effet, ont réussi à provoquer chez l'animal une anémie macrocytique avec granulopénie par l'emploi de la streptomycine per os ; ils ont pu conclure que le pathogénie des troubles était due à l'action bactériolytique de cet antibiotique sur les bacilles gram négatif (en particulier le colibacille) qui, normalement, font la synthèse de l'acide folique et de la vitamine K₂ ; ainsi, les troubles sanguins seraient en rapport avec l'anémie foliocoprive ; c'est dire l'importance de la thérapeutique substitutive par l'emploi de vitamines synthétiques quand l'absorption buccale de streptomycine est nécessaire. Elle est d'ailleurs, selon nous, souhaitable dans toutes les formes de streptomycinothérapie.

Lorsque, pour étudier le mécanisme de la cylindrurie à titre expérimental, les auteurs américains, pendant trois jours, abaissèrent l'acidité urinaire de 7 malades à pH 5, à l'aide de chlorure d'ammonium buccal, ils observèrent une augmentation rapide de la cylindrurie et, à de multiples occasions, cette élimination chez 4 malades fut extrêmement importante.

Quand, au contraire, les urines furent maintenues à un pH neutre ou légèrement alcalin (pH = 7 à 7,5) par administration buccale de bicarbonate de soude, la cylindrurie ne put être mise en évidence que chez un seul malade.

En dehors de la période expérimentale, si le pH de l'urine tombe à 5,5 la cylindrurie survient. Cependant, l'administration de chlorure d'ammonium sans streptomycine ne provoque aucune cylindrurie.

Il semble donc bien que la streptomycine soit toxique pour les cellules du revêtement des tubuli rénaux, dans la mesure où le pH acide est atteint. Or, la streptomycine se conduit comme une base et le pH acide n'est-il pas responsable d'une dissociation de la molécule de sel de streptomycine, habituellement le sulfate, libérant l'ion sulfurique agressif pour les cellules du revêtement urinaire ? Ou plutôt, le catabolisme de la molécule de sel de streptomycine dans les reins ne produit-il pas lui-même une libération excessive d'ions acides qui, ne pouvant être tamponnée par les ions basiques de l'organisme, abaissent le pH urinaire et lésent les cellules du revêtement épithélial ? Cette hypothèse paraît pouvoir être soutenue car l'expérience clinique prouve que la cylindrurie est moins fréquente avec la dihydrostreptomycine qu'avec la streptomycine ; d'autre part, la cylindrurie apparaît en 24 heures au maximum après l'absorption de sels acidifiants et, en outre, si la cylindrurie disparaît vite après l'ingestion de sels alcalins, elle apparaît modérée, mais progressivement ascendante, dans les trois jours qui suivent la cessation de la thérapeutique alcaline adjuvante. De plus, si elle est abondante avec le sulfate de streptomycine, elle l'est beaucoup moins avec ses autres sels.

Quoiqu'il en soit, il semble qu'une thérapeutique alcalinisante s'impose dans tout traitement par la streptomycine et qu'il faille proscrire toute médication acidifiante parallèlement à l'administration de cette thérapeutique.

Le problème des réactions de sensibilisation se pose avec une particulière acuité pour la Streptomycine. En effet, l'institution d'un nouveau traitement après un temps de repos trop court expose le malade, comme nous l'avons montré, à des accidents qui peuvent être graves, voire mortels : la recherche de l'éosinophilie sanguine peut être d'un grand secours, car tout le temps qu'elle persiste, on doit redouter la possibilité de phénomènes allergiques d'une grande intensité.

Cependant, il semble que l'hypersensibilité à la streptomycine soit acquise par le sujet et qu'il soit impossible, dans la très grande majorité des cas, de voir se développer une idiosyncrasie, ou une sensibilisation héritée de la mère. Un traitement streptomyciné important pendant la grossesse ne paraît pas non plus devoir déclencher d'accidents chez l'enfant. Cependant, les auteurs s'accordent pour déconseiller formellement une telle thérapeutique dans les trois premiers mois de la grossesse, période pendant laquelle s'édifient les structures fœtales. En dehors de cette réserve, il semble que l'enfant ne court que très peu de risques de la streptomycinothérapie maternelle.

WATSON et STOW ont pu administrer 2 g. de Streptomycine par jour, pendant 90 jours, à deux femmes sans que les enfants présentent la moindre anomalie à la naissance, ni dans la suite de leur développement. Le Professeur Etienne BERNARD a, de son côté, traité 12 femmes de cette manière et leur a fait une injection de 0,50 g. de dihydrostreptomycine pendant le travail; le taux moyen de streptomycine sur 6 cas, dans le sang prélevé entre 43 et 130 minutes après l'injection, n'est que de 5,7 unités par cc. de sérum foetal au lieu de 12 à 15 unités observés chez un sujet normal recevant la même dose et examiné après un même délai. Après 1 g. de dihydrostreptomycine injecté à la mère, le sang du cordon contient 2,4 à 20 unités par cc. celui de la mère : 22,4 à 38,4 unités.

En aucun cas, le Professeur Etienne BERNARD n'a constaté d'accidents chez l'enfant ; cette innocuité est sans doute due au barrage placentaire. Cependant, M. A. MOULONGUET rapporte un cas de surdité mis en évidence chez un nourrisson dont la mère avait reçu de la streptomycine pendant la grossesse. Mais on sait que la streptomycine est plus agressive pour le nerf auditif que la dihydrostreptomycine employée dans les expériences de M. BERNARD.

Si tous les accidents de la streptomycinothérapie ne sont pas, en général, une indication à l'interruption du traitement, il faut souvent les prévenir, autant que possible, par une désensibilisation antérieure de l'organisme à la streptomycine. La méthode de MM. Ch. MATTEI et BALOZET semble, à ce titre, excellente.

Ces auteurs utilisent, après 48 heures d'arrêt complet de la médication, trois solutions en sérum chloruré de concentration croissante et à des doses progressives avant de revenir à la solution ordinaire de 1 g. de streptomycine dans 6 cc. de sérum chloruré. La première solution est constituée par 10 cc. de sérum physiologique dans un flacon vide de streptomycine, mais qui a déjà servi. Ils font :

- le 1er jour : une injection intra-dermique de 1/10 cc. de cette solution, matin et soir ;
- le 2ème jour : une injection sous-cutanée de 1 cc. matin et soir
- le 3ème jour : une injection sous-cutanée de 2 cc. matin et soir.

La deuxième solution contient 1/2 cc. de solution courante diluée dans 9,5 cc. de sérum physiologique ; elle est utilisée :

- le 4ème jour : en injections sous-cutanées, 1/2 cc. le matin et 1 cc. le soir ;
- le 5ème jour : en injections intra-musculaires 2 cc. matin et soir.

Avec la 3ème solution, faite au moyen de 1 cc. de solution habituelle diluée dans 4 cc. de sérum physiologique, les auteurs pratiquent :

- le 6ème jour : des injections intra-musculaires de 1 cc. le matin et 2 cc. le soir.

A partir du 7ème jour, ils réutilisent la solution ordinaire de streptomycine qu'ils injectent à doses prudemment croissantes ; ainsi, il leur est possible de continuer un traitement streptomyciné sans alors compromis.

ACCIDENTS DUS A L'UTILISATION DE VEHICULES-RETARD COMME SOLVANT DES ANTIBIOTIQUES

Lors du développement de la thérapeutique antibiotique, on s'aperçut vite de l'astreinte que représentait, tant pour le malade que pour son entourage, l'obligation d'injections toutes les trois heures. Les chercheurs eurent alors à coeur de diminuer la durée d'élimination du produit actif ; ainsi naquirent les véhicules retard. Mais, avec leur apparition, s'ouvrit un nouveau chapitre de ce que M. G. BLECHMANN a appelé la "pathologie thérapeutique". En effet, leur venue permit de diminuer le rythme des injections mais nécessita l'introduction dans l'organisme de produits (huile de cèdre, cire, mélanges visqueux divers) qui, non seulement peuvent, par eux-mêmes, entretenir des lésions, mais aussi exagérer la causticité des solutions antibiotiques pour le tissu cellulaire sous-cutané ou musculaire. C'est, en général, les réactions locales qui sont les plus importantes, mais quelquefois des réactions générales sont à craindre.

M. G. BLECHMANN a, l'un des premiers, rapporté de tels accidents : deux jumeaux bivitellins avaient reçu en 6 jours 12 injections de Pénicilline ayant comme véhicule-retard de la cire d'abeille (Oil bee's wax). Vingt-six jours après la dernière piqûre, alors que l'état général des nourrissons est satisfaisant, apparaissent des indurations fessières bilatérales de la taille d'une noisette, plus ou moins profondes, correspondant aux points d'injection. Quelques jours après, chez un des enfants, une induration se ramollit et s'ouvre spontanément ; il s'écoule une sérosité louche. On observe le même phénomène au bout de quelque temps chez l'autre jumeau. Maintenant les plaies sous antiseptiques imbibant des compresses chaudes et adoptant une attitude d'expectative, les plaies guérissent sans incident.

MANDEL, de son côté, a rapporté un cas d'allergie au véhicule-retard, là encore la cire d'abeille :

Une fillette de 3 ans 1/2 avait reçu, pour une infection des voies aériennes supérieures, 150.000 U.O. de Pénicilline retard et guérit. Une semaine après la première injection, des lésions infiltrées et douloureuses surviennent aux points d'injection qui disparaissent lentement. Vingt-deux jours après la dernière injection, une maladie aiguë se développe, caractérisée par de l'urticaire, une adénopathie, de la fièvre et une importante éosinophilie (24 %) ; après 6 jours de troubles généraux sévères et de prurit intense, l'affection s'éloigne graduellement. Deux mois après, des tests cutanés faits avec la cire d'abeille et l'huile de noix utilisées dans la fabrication du véhicule-retard furent fortement positifs. L'enfant fut aussi testée avec de la poudre de Pénicilline employée lors de la maladie : les tests furent négatifs.

Il s'agit donc ici d'un phénomène allergique primitif au véhicule-retard, puisque l'enfant n'avait pas reçu de telle médication auparavant.

Employant comme solvant-retard de l'huile de sésame, CORDES et ARNOLD font faire à un garçon de 12 ans deux injections de 10 cc. (100.000 U.O. dans chaque fesse). Le surlendemain, l'enfant a 38,3° et, s'il n'est pas obligé de s'aliter, il a une douleur assez vive à la marche. L'examen est négatif si ce n'est au niveau de chaque fesse une région rouge, oedématisée et indurée d'environ 8 cm. de diamètre dont la limite est facile à circonscrire par la palpation. L'hématologie révèle une leucocytose (28.000) avec polynucléose (78 %). Sous l'action de compresses chaudes, le 8ème jour survient une rupture spontanée de l'abcès fessier gauche d'où l'on draine approximativement 120 cc. de liquide sanguinolent mêlé de gouttelettes d'huile. Neuf jours après, l'abcès droit s'ouvrit à son tour : il s'en écoule environ 90 cc. de sérosité séro-sanglante, trouble et épaisse avec encore des gouttelettes huileuses. Les deux cultures furent stériles. Néanmoins, l'enfant eut une convalescence normale après avoir gardé le lit pendant douze jours à cause des douleurs dans les aires d'injection.

MM. G. BLECHMANN et FOUCAULT ont aussi rapporté un cas sérieux de lésions dues au -phénoxyl-éthanol (Pénixétol) à la suite de 6 injections de cette pénicilline-retard (en tout 1.800.000 U.O.) faites à un enfant de 5 ans. L'infirmière avait remarqué qu'après l'injection se forme une plaque blanche, qui bleuit par la suite et persiste longtemps après l'injection.

Sept semaines après, alors que l'otite causale était guérie, l'enfant est subitement pris de fièvre à 39,7° avec frissons. Sur chaque fesse on voyait deux placards rouges, de 3 cm. de diamètre, indurés et centrés d'une escarre. L'une de ces indurations évolue vers un phlegmon. MM. G. BLECHMANN et FUNCK-BRENTANO appliquèrent des pansements humides alcoolisés sur la lésion et prescrivirent la pénicilline par voie buccale 200.000 U.O. par jour selon la technique de M. G. BLECHMANN et de Madame J.H. MONTLAUR. En deux jours, la fièvre disparaît, tandis que le phlegmon s'ouvre à la peau spontanément ; la suppuration d'abord abondante se tarit en une quinzaine de jours ; la cicatrisation complète se fait 10 jours après.

Des faits analogues ont été rapportés par M. J. WALL.

Nous avons, pour notre part, vu survenir des accidents semblables chez un garçon de quatre ans, Yves V... qui avait reçu, pendant cinq jours, sans incident, 400.000 U.O. de pénicilline normale pour une broncho-pneumonie de la rougeole. Pour obtenir la consolidation du traitement, nous avons prescrit 200.000 U.O. par jour en deux fois : le solvant-retard était constitué par :

Cire d'abeille	1 g.	
Lanoline	2 g.	
Cholestérol	1 g.	
Huiles végétales	90 g.	(Pénisolvant)
Novocaïne	1 g.	
Sérum salé	99 g.	

Les injections étant scrupuleusement faites aux points étiotifs, nous avons vu apparaître, au bout de cinq jours, une masse grossièrement sphérique de la taille d'un oeuf de pigeon, siégeant dans le quadrant supéro-externe de la fesse gauche, assez profonde ; une autre masse semblable, de la taille d'une noix, existait à droite. Température 38,3°. L'enfant accusait des douleurs très vives et ne faisait, du fait de cette douleur, aucun mouvement de son membre inférieur gauche. Au niveau de la lésion, la peau est chaude, rouge, indurée et oedématisée. N'obtenant aucune sédation à gauche par les compresses chaudes alcoolisées, nous nous sommes décidé à ponctionner cette masse avec les précautions d'usage : nous avons pu retirer environ 20 cc. d'un liquide louche, séreux, à peine teinté de sang qui s'est avéré, à l'examen cyto bactériologique, absolument stérile, ne contenant que des polynucléaires en petit nombre, pas de trace de pénicilline mais, presque exclusivement, des matières huileuses. Après la ponction de ce "huilome", l'enfant put mouvoir son membre inférieur. L'autre huilome, plus superficiel, s'ouvrit spontanément et la guérison complète survint rapidement.

A côté des accidents locaux qu'entraîne parfois l'administration de vésicules-retard, mais dont le pronostic lointain s'avère bon, on peut dans des cas plus rares voir survenir des phénomènes généraux impressionnants.

M. MOURIQUAND a observé des phénomènes de shock après l'injection de pénicilline dissoute dans une solution de polyvinyl-pyrrolidone à 25 % (Subtosan) ; M. ODINET a rapporté la survenue d'un cas de coma de courte durée après une injection huileuse de pénicilline.

Nous avons, pour notre part, traité la jeune Jacqueline M..., 5 ans, chez qui, pour une broncho-alvéolite post-coquelucheuse en voie de guérison, nous avons substitué, en fin de traitement, à la pénicilline normale, une solution de l'antibiotique dans un mélange de polyvinyl-pyrrolidone additionné de scurocaine (Scurocilline).

Deux injections avaient été bien tolérées, quand nous avons assisté à la troisième, exécutée avec une technique en tous points correcte. Contrairement à notre attente, l'injection fut douloureuse, l'enfant gémit pendant une dizaine de minutes, puis la douleur semble s'atténuer. Au bout de quelques minutes, l'enfant pâlit et se couvre de sueur. Quelques instants après, les yeux se révulsent, le pouls se ralentit, les bruits du coeur s'estompent, puis l'enfant entre dans le coma. Au bout de vingt minutes, sous l'action de toni-cardiaques et d'un lavement de 200 cc. de sérum glucosé, elle sort de sa torpeur, se recolore un peu, demande à boire et reçoit de l'eau de Vichy. De minute en minute, les signes s'améliorent ; au bout d'une demi-heure environ, la petite fille parle et comprend ce qu'on lui dit, elle se plaint d'un violent mal de tête. Elle demeure, nous dit sa mère, somnolente pendant 4 à 5 heures, puis, progressivement, tout redevient normal et elle demande à manger le soir. Les injections de pénicilline normale, à nouveau prescrites, furent très bien tolérées et l'incident n'eut pas de suite.

Devant l'existence, rare il est vrai, eu égard au nombre d'injections de solvants-retard effectués, de ces troubles locaux ou généraux après de telles pratiques, une conclusion nous paraît logique : ne pas incriminer seule la solution-retard. Il semble que certains malades sont plus sujets que d'autres à faire des

accidents généraux après toute thérapeutique et, fait notable, la prédisposition familiale nous paraît jouer,

En ce qui concerne les accidents locaux, nous croyons que le jeune âge du malade est un facteur déterminant : on voit proportionnellement beaucoup plus de lésions de non-résorption chez les enfants que chez les adultes et d'autant plus que l'enfant est plus jeune. Cependant, il n'est pas niable que des troubles surviennent plus fréquemment avec les solutions à base de cire d'abeille, moins facilement résorbables, qu'avec les véhicules visqueux.

Il y aurait peut-être intérêt, pour le malade, à tiédir l'ampoule de solution-retard avant l'injection pour faciliter sa diffusion. Mais, dans ce cas, sachant l'affinité et la toxicité des antibiotiques pour le tissu nerveux, peut-être pourrions-nous alors favoriser les paresthésies ou les troubles moteurs. C'est pourquoi, à notre sens, malgré le grand avantage des solutions-retard, qui épargnent la quiétude et le sommeil des enfants, y aurait-il lieu de les employer avec circonspection. Et ce, d'autant plus que l'utilisation de la Pénicilline-retard n'étant indiquée que dans les affections bénignes et dans les traitements de consolidation, la voie buccale serait, dans ces cas, chez les jeunes enfants, aussi efficace et ne présenterait pas les aléas, rares il est vrai, mais constants, de la thérapeutique-retard ; en outre, elle empêcherait en clientèle de ville les contaminations inévitables tant que les personnes chargées des piqûres croiront qu'une "stérilisation" par ébullition est suffisante.

ACCIDENTS EN LIAISON AVEC LA MYCOTHERAPIE DUS A L'UTILISATION D'UN MATERIEL A INJECTION

De tels accidents surviennent, non plus du fait de l'action des antibiotiques, mais sont dus, soit à une faute de technique lors de l'injection, soit à une mauvaise stérilisation du matériel, soit à l'emploi d'un même flacon pour plusieurs individus, comme c'est souvent le cas dans des collectivités de malades.

Lorsque la piqûre intra-musculaire n'est pas faite au point électif, elle entraîne, heureusement très rarement, des complications graves. Cependant, à côté des nombreuses injections mal faites qui n'ont eu aucune suite, il en est dont les conséquences furent des plus graves, voire mortelles.

BROADBENT et ses collaborateurs rapportent 4 cas de lésions de nerfs périphériques dues à l'injection accidentelle de pénicilline dans un tronc nerveux ou au voisinage immédiat de celui-ci. Après une douleur très violente mais de courte durée, on voit survenir une perte de la sensibilité et de la motricité dans le territoire du nerf intéressé (le nerf sciatique ou le nerf crural) qui peut être définitive;

FRIEDERISZICK rapporte, de son côté, deux cas où, à la suite d'une injection profonde dans le quadriceps chez des enfants de 8 et 18 mois, on voit survenir un abaissement brusque de la température du membre inférieur correspondant à l'injection, bientôt suivi de la mort. Dans le deuxième cas seulement, l'autopsie fut pratiquée : on trouve un caillot dans l'artère fémorale superficielle. Comme, par ailleurs, on ne peut expliquer la lésion ni par une endocardite, ni par une thrombose, comme, d'autre part, l'infirmière a rapporté avoir vu du sang dans la seringue après l'injection dans les deux cas, l'auteur a songé à la possibilité d'une agression vasculaire directe ou indirecte de la pénicilline.

Les troubles provoqués par un défaut de stérilisation sont beaucoup plus nombreux.

Des auteurs ont maintes fois rapporté, au cours des traitements par la pénicilline et par la Streptomycine (mais, plus fréquents après celle-ci), l'apparition d'ictères identiques dans leur forme clinique et survenant par petites épidémies dans les services hospitaliers. Pour ne citer que la plus récente communication de M. BENHAMOU et de ses collaborateurs, rappelons que ces auteurs ont vu apparaître en cours de traitement, après une incubation longue, un ictère jaune franc, avec décoloration des matières, apyrétique, avec ou sans phénomènes nerveux. Ils surviennent quelles que soient les doses injectées, chez des malades d'âge différent, traités pour des affections diverses. Or, tous les travaux faits tant en France qu'à l'étranger, montrent que la Streptomycine n'est pas toxique pour le foie. D'autre part, ces ictères

présentent tous les aspects, depuis l'ictère catarrhal bénin jusqu'aux ictères fébriles graves et prolongés : ils ont tous les caractères biologiques des hépatites à virus et leur disparition survint dès qu'un contrôle sévère de la stérilisation du matériel fut institué.

Des faits analogues ont été signalés par MM. JANBON et BERTRAND, MM. DECOURT, BICKEL et MATTEI.

Redoutable entre toutes est, pour les malades, la contamination tuberculeuse. Tel, par exemple, le cas d'un enfant de 17 mois, observé par M. LAMY, qui, 7 mois après des injections de pénicilline, présente à la fosse une lésion tuberculeuse avec adénite inguinale et cuti-réaction positive.

Ce même auteur rapporte aussi l'observation d'un nourrisson de 1 mois 1/2 qui, après des injections de sérum, faites dans la région scapulaire, présente un abcès au niveau de l'omoplate et succomba à une granulie avec méningite tuberculeuse après avoir fait des convulsions.

De leur côté, MM. EBRILL et ELEK ont, trois mois après un traitement de Pénicilline par voie musculaire en goutte à goutte, vu apparaître une tuméfaction douloureuse d'origine tuberculeuse aux points d'injection. Le voisin de lit avait contaminé le jeune malade par l'intermédiaire des seringues.

Plus dramatiques encore sont les contaminations par le matériel à injection survenant au cours des traitements intro-rachidiens, comme l'ont rapporté MM. BOQUIEN et CHARBONNEL, à propos d'une fillette de 8 mois, traitée avec succès en Février par la Pénicilline pour une méningite cérébro-spinale. Fin Avril, l'enfant devient grognon, photophobique et présente des vomissements ; elle est hospitalisée après une crise convulsive, le 13 Mai 1946. Les symptômes augmentent alors d'intensité : une ponction lombaire montre une hyperalbuminose avec leucocytose ; on ne trouve pas de bacille de Koch, mais la cuti-réaction est devenue fortement positive. L'enfant succombe à une méningite tuberculeuse le 24 Mai. Elle avait pour voisines de lit, lors de la première hospitalisation, deux pleurétiques. Et, bien que l'on n'ait pas eu de preuves formelles de la contamination par les seringues, il semble que l'on soit en droit de l'incriminer.

M. FONTAN et ses collaborateurs ont rapporté un cas semblable : deux nourrissons de 2 et 5 mois, atteints de méningites, l'une à colibacilles, l'autre à méningocoques, sont traités simultanément par la Pénicilline dans le même box d'isolement. Inactive chez le premier, la Pénicilline amène rapidement la guérison du second chez lequel survient très vite une réinfection méningée, à colibacilles cette fois, et mortelle en 48 heures.

Tous ces exemples montrent que, lors des traitements mycothérapiques, il faut prendre les plus grandes mesures d'asepsie pour tout le matériel d'injection et que l'utilisation d'un flacon d'antibiotique pour chaque malade s'impose.

ACCIDENTS DUS à L'EMPLOI DES ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE

L'utilisation fréquente, avec des résultats souvent spectaculaires, des antihistaminiques de synthèse ne doit pas faire oublier que, en dehors d'indication stricte et d'une prescription rigoureuse, on peut voir survenir, avec cette médication, des incidents désagréables pour le malade, voire des accidents graves.

S'il n'y a pas lieu d'attribuer de valeur péjorative à la céphalée et aux vertiges observés très fréquemment et en liaison, semble-t-il, avec l'efficacité du traitement, on peut néanmoins voir apparaître brusquement des troubles de l'état général, des éruptions biotropiques, des accidents histaminoïdes et surtout la fièvre médicamenteuse, avec des doses relativement très faibles. Il faut, surtout avec le 3277 RP et le Bénédryl, redouter les phénomènes d'assomplissement et les sensations vertigineuses. En effet, la dose efficace, et partant celle pouvant entraîner des troubles, sont très variables selon les sujets et l'heure de l'absorption ; il est important de rechercher par tâtonnement la dose convenable pour l'individu et de la fractionner au maximum dans les 24 heures. Il est, par ailleurs, prudent de ne pas donner d'antihistaminiques avant deux ans et de ne pas prolonger le traitement trop longtemps. Sinon leur action nocive peut se développer rapidement ; la prudence doit donc guider toute thérapeutique, surtout chez les petits allergiques.

Une intoxication accidentelle à dose massive, observée par COFFIN, peut fournir un exemple du syndrome à l'état pur :

Un garçon de 15 mois, en bonne santé, de 11,500 kg, s'empare à 18 h.30 d'un tube d'Antergan-adulte, absorbant 15 comprimés, soit environ 1,50 g. du médicament. Immédiatement après, il est agité et anxieux, il devient très pâle. A 19 h.30, en même temps que des vomissements aqueux, spumeux (où l'on ne retrouve aucun fragment toxique) surviennent des troubles de l'équilibre, voisins de ceux de l'ivresse.

Deux heures après apparaissent des convulsions ; elles sont généralisées, avec morsure de la langue ; le liquide qui s'écoule est strié de sang. Les crises, de plus en plus fréquentes, deviennent subintrantes tandis que le coma s'installe.

Après une courte rémission, une reprise du mal convulsif a lieu vers minuit, rapidement mortelle.

On voit, après des cures aux antihistaminiques de synthèse, survenir des faits analogues. M. ANGLADE rapporte, à ce sujet, l'observation d'un garçon de 8 ans 1/2, pesant 24 kg. qui a reçu une dose journalière de 1 g. d'Antergan par 24 h. pour une urticaire alimentaire avec oedème de Quincke à la face.

Dans la nuit du 3ème au 4ème jour, l'enfant qui, inopinément et brusquement (à 1 h.45 précise la famille), a eu un cauchemar hallucinatoire et s'est levé en un réflexe de fuite, pâlit, se couvre de sueurs ; la respiration est polypnéique (32 mouvements respiratoires à la minute), irrégulière, présentant de courtes pauses ; au niveau de la face, on note des alternatives de rougeur et de pâleur, tandis que les mains sont le siège d'incessants mouvements choréo-athétosiques. Le reste de l'examen est normal ; cependant, une oligurie marquée a demeuré pendant les 24 heures suivantes, tandis que les accidents aigus cédaient dans le nyctémère à deux injections de 0,04 g. de Gardénel + 20 cc. de sérum glucosé, + 20 morceaux de sucre per os, et, en 24 heures, le syndrome régressait.

Il semble que l'intoxication thérapeutique par les antihistaminiques de synthèse prédomine sur le système nerveux ; c'est ainsi que, chez une malade d'une dizaine d'années, WALDBOTT et YOUNG remarquèrent qu'après les deux premières doses de Néohétrammine, prises à 4 heures d'intervalle, elle eut un accès anormal d'hilarité. Elle devint, rapporta l'entourage, cyanosée, tandis qu'une incontinence des matières et des urines se déclarait ; de plus, apparurent des secousses convulsives, rappelant les convulsions épileptiformes.

Il n'y a aucune modification pathologique de l'urine ou du sang quand, apparemment guérie, elle vint de son pied, consulter son médecin le surlendemain.

Il nous a été donné d'observer un cas semblable avec un autre antihistaminique de synthèse, le 3277 RP (Phénérger).

Le jeune Philippe D.,..., âgé de 6 ans, a été vu le 2 Septembre 1949 pour une urticaire très importante, à la suite de l'ingestion de confiture de fraises, urticaire typique sur le tronc et l'abdomen mais prenant l'allure ortiée et presque phlyoténofide sur les bras et les jambes récemment insolés.

C'est un enfant de belle taille et de bon poids, fils d'asthmatique, ayant eu de l'eczéma du nourrisson et asthme lui-même.

Nous lui donnons, à partir de 10 heures, 1 comprimé de Phénérger (0,025 g.) par 1/4 de comprimé toutes les 6 heures, ainsi qu'une pommade (camphre, menthol, vasoline, lanoline).

Dans la soirée, l'enfant, abattu et somnolent, a des vomissements et de la diarrhée ; il répond cependant aux questions d'une voix endormie et traînante.

Il présente, en outre, photophobie et catarrhe oculaire. Sa sensibilité et sa motricité, son tonus musculaire sont conservés ; cependant, il est légèrement dyspnéique et veut aller vers la fenêtre : il arrive à se lever péniblement, se met debout, fait quelques pas et s'effondre brusquement, demeurant sur le sol. Il semble comprendre ce qu'on lui dit, ébauche un geste commandé (serrer la main, plier un genou) mais ne peut le faire entièrement.

Remis dans son lit, il reste dans l'état 1/2 heure environ, son coeur est normal. Aucun signe pathologique à l'examen, il n'urine pas pendant deux heures, puis survient une miction qui paraît incontinente, abondante.

Sous l'action d'une injection de 20 cc. de sérum glucosé et de 0,02 g. de Gardénal, petit à petit tout rentre dans l'ordre, la pseudo-paralysie cède, l'enfant se calme, ne garde qu'une céphalée intense, une torpeur et de la photophobie. Il s'endort alors paisiblement. Le lendemain, l'enfant a un comportement normal.

Le jeune Philippe a un frère jumeau (sans qu'on puisse préciser s'il est univitellin) qui vit, à la même époque, au bord de l'Atlantique ... Il a reçu, lui aussi, un comprimé de Phénergén à la suite d'une intoxication par les crustacés et a fait, d'après l'entourage, une crise semblable mais sans avoir présenté de troubles pseudo-paralytiques, qui a cédé spontanément en quelques heures.

Des accidents sanguins sont de même redoutables avec la thérapeutique antihistaminique et, parmi eux, la formule blanche est surtout perturbée.

MM. R. CLEMENT et S. GOLDWESKI rapportent le cas d'une jeune asthmatique de 13 ans qui reçut, du 27 Septembre au 4 Octobre 1944, 4 fois 0,10 g. d'Antergén par jour. Pendant quelques jours, bien qu'elle présentât de l'anorexie, des nausées et vomissements et des brûlures gastriques, elle prit de l'Antergén à la même dose, en tout 6,40 g. en 3 semaines.

Le 15 Octobre, la fièvre s'allume (39,5°) et se maintient en plateau entre 39° et 40°. Tandis qu'apparaissent un malaise et des frissons. La dysphagie observée est en rapport avec une angine : sur un ensemble rouge vineux tuméfié, on note, au niveau de l'amygdale et du pilier antérieur droit, un dépôt fibrineux, blanc grisâtre, assez abondant, mais ni hémorragie, ni ulcération ; l'adénopathie satellite est faite de ganglions gros mais non empâtés. Il n'existe aucune fétilité de l'haleine. A part des douleurs abdominales diffuses, le reste de l'examen est normal ; en particulier, on ne note ni purpura, ni éruption cutanée.

Le 17 Octobre, on arrête le traitement pour agranulocytose (Voir tableau n° VII, ci-dessous).

TABLEAU N° VII

		3.X.44	17.X.44	20.X.44	24.X.44
Leucocytes		7.000	3.000	1.800	6.000
Polynucléaires	neutrophiles	53 %	2 %	7 %	30 %
	eosinophiles	0	0	5 %	27 %
	basophiles	1 %	0	0	1 %
Mononucléaires et Monocytes		46 %	98 %	88 %	42 %

A partir de ce moment, sous l'action d'une transfusion et de "Nucléid", la réparation sanguine s'amorce : les cellules éosinophiles réapparaissent les premières, précédant les formes jeunes de la série granuleuse. Le malade guérit,

Les auteurs inclinent à penser que l'agranulocytose serait due à une sifération des organes granulopoïétiques, plutôt qu'à une lyse des leucocytes : un myélogramme fait le 19 Octobre montre, non pas une moëlle désertique, mais, au contraire, de nombreux myélocytes dont le passage dans le sang circulant vint secondairement affirmer la présence.

Bien que l'action des antihistaminiques de synthèse ne se fasse pas sentir contre l'histamine, mais au niveau des organes "effecteurs", bien que leurs potentialités soient en liaison directe avec leur présence et qu'ils s'éliminent de l'organisme assez vite, il n'est pas nié qu'une accoutumance, non seulement à un seul médicament, mais bien souvent à tous, puisse se développer. Dès lors, des accidents histaminiques beaucoup plus graves que l'effection primitive peuvent apparaître, mettant parfois les jours du malade en danger.

Tel, par exemple, le cas du Jeune Pierre A...., dont nous avons été témoin :

Le 30 Août 1949, ce jeune esthmatique de 5 ans, bien constitué et pesant 15,300 kg. fait une crise à son retour d'une cure hydrominérale. Le 2786 RP (Néoantergén) primitivement utilisé avait parfaitement jugulé les attaques antérieures. Devant l'échec quasi complet de la médication, et devant la continuation des crises, nous prescrivons le 3277 RP (Phénergén) à partir du 2 Septembre, à la dose de 0,025 g. par jour (un comprimé), fractionné en 4 prises. Dès le 3, la médication agit, la crise s'atténue, il n'y a apparemment plus de manifestation le 4 et nous diminuons le médicament de moitié.

Dans la nuit du 4 au 5, l'esthme reprend : l'enfant est cyanosé, sa respiration est bruyante avec polypnée (30 mouvements respiratoires par minute) ; on entend des râles humides dans les deux champs pulmonaires. Température : 38,3°.

On fait alors à l'enfant une injection de Gardéнал (0,02 g.) et une autre de Phénergén (1/2 ampoule de solution à 2 %, soit 0,025 g. de produit actif).

Quinze minutes après, le jeune malade devient d'une pâleur cireuse, anxieux, agité, le spasme bronchique est très not, objectivé par du stridor. Une heure plus tard, apparaissent la céphalée et la prostration ; la langue est sèche ; des vomissements alimentaires, puis muqueux surviennent. D'autre part, on note quelques mouvements cloniques de l'abdomen. Le pouls est affaibli (60 pulsations/minute), les bruits du coeur assourdis. Une oligurie nette se manifeste.

Sous l'action de la thérapeutique hypersucriée, le syndrome de shock s'atténue en 12 heures, mais l'esthme persiste quo l'on pût atténuer à l'aide de doses prudemment croissantes d'extreist de tête de sangsue (Hirudex).

Si des sensibilités personnelles à l'individu sont certaines vis-à-vis des antihistaminiques de synthèse, en général, ou de l'un d'entr'eux, spécialement, il est indéniable de même que chacun de ces médicaments agit sur l'organisme de façon spécifique, celui-ci réagit par des manifestations propres à chaque médication, comme le montre le tableau N° VIII ci-contr, emprunté à WALDBOTT et YOUNG.

Certaines formes d'intoxication sont à redouter spécialement quand l'un d'eux est prescrit.

On voit donc que les accidents toxiques sont relativement fréquents ; ils sont, pour une grande part, liés à la non-observance des règles strictes qui doivent présider à l'utilisation de la médication antihistaminique : ne donner les médicaments que pendant un repas au cours duquel le sujet recevra des sucres. Cependant, dans beaucoup de cas aussi, les manifestations sont dues à la nocivité du produit lui-même, du fait de son métabolisme et de son mécanisme d'action.

T A B L E A U N° V I I I

	Vertiges Tendance au sommeil	Céphalée	Nausées Vomisse- ments Diarrhée	Paracen- thésies	Agitation Tendance à l' Hilarité	Myoclonie	Aggre- vation des ma- nifest. allergi- ques	Transpi- ration et Frissons	Sur un total de mala- des trai- tés	Nombre de cas d'into- xications médica- menteuses
E	8	1	9	-	-	3	-	-	96	21 %
RGAN	34	-	7	-	-	2	-	-	145	31 %
AMINE	21	1	8	-	3	1	5	1	260	15 %
(an)	21	1	1	-	-	3	11	1	69	41 %
	28	2	-	2	3	1	-	-	106	33 %
	81	-	5	1	-	2	-	-	165	56 %

ESSAI D'EXPLICATION DES ACCIDENTS D'INTOLERANCE AUX ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE

Les travaux cliniques et expérimentaux concordent pour affirmer que la histamine est vaso-dilatatrice des capillaires sanguins et, partant, hypotensive; elle augmente les possibilités de contraction des fibres musculaires lisses (bronches et tissu digestif) et exagère les sécrétions; en outre, elle exerce un effet tonique général auquel, d'ailleurs, les individus sont très différemment sensibles.

L'histaminémie normale est de 40 à 60 γ par litre de sang et son niveau est maintenu constant entre les apports - dont la libération cellulaire est la plus importante, mais où l'acidose joue un grand rôle (LOEPER) - et la destruction. Là, d'après MM. PERRAULT et VIGNALOU, le mécanisme est triple: d'une part, l'histaminase (diestase tissulaire du poumon, du foie, du rein et de l'intestin surtout), d'action lente et habituelle, détruit l'histamine en lysant le noyau imidazole que l'organisme ne peut synthétiser; d'autre part, le système adrénergique qui intervient puissamment en cas de décharge histaminique violente et brusque; l'adrénaline, tant physiologiquement qu'en thérapeutique, est un antagoniste puissant et fidèle de l'histamine; de leur côté, enfin, le cortico-surrénale et la thyroïde interviennent plus lentement, mais de façon plus soutenue.

M. B. HALPERN a montré, d'autre part, que les produits chimiques antagonistes de l'histamine ne détruisent pas l'histamine; presque toujours, en effet, l'histaminémie est importante, voire supérieure au taux physiologique pendant une cure aux antihistaminiques de synthèse, ou au cours d'une expérience chez l'animal. Mais, bien au contraire, c'est au niveau des effecteurs que leur action se fait sentir, en les empêchant de réagir - comme ils le feraient - à l'action histaminique. L'effet des antihistaminiques de synthèse est donc un "effet de présence", phénomène qui repose sur la compétition pour un même substratum chimique de l'histamine et des antihistaminiques de synthèse; de plus, "l'antagoniste de l'histamine agit sur la membrane capillaire en en diminuant la perméabilité et en lui permettant de résister "à la poussée hydrostatique." (B. HALPERN).

De beaucoup le plus actif, le 3277 RP empêche complètement le syndrome oedémateux de se produire chez le rat surrénalectomisé depuis quatre jours et soumis à une agression d'ovalbumine intra-péritonéale; le 2339 RP et le 2786 RP ne protègent, même à doses toxiques, que très incomplètement les animaux de laboratoire privés de leurs glandes surrénales.

Ainsi, M. HALPERN a montré que les affections dans lesquelles les antihistaminiques de synthèse ont le plus grand effet sont celles dont le syndrome relève d'un trouble de la perméabilité capillaire: oedème sérique, oedème de Quincke, urticaire, rhume des foins, asthme allergique.

Ces notions physiologiques et pharmacodynamiques permettent d'affirmer que les antihistaminiques de synthèse ont d'autant plus de chances d'agir que l'on se rapprochera des données expérimentales, c'est-à-dire quand ils seront donnés préventivement.

Elles peuvent ainsi expliquer les échecs de la thérapeutique anti-allergique où l'action de l'histamine n'est pas la seule en cause ; il est cependant important de remarquer que déjà le phénomène biologique se différencie du plan expérimental où une seule injection déclenchante a été pratiquée. Dans un organisme "in toto", l'agression n'est pas unique, mais se développe sur un terrain diathésique.

Mais, de plus, peuvent entrer en jeu des phénomènes de refus de la part des "effecteurs" ; et surtout, du fait de sa production constante, l'histamine peut déborder le mécanisme de protection ; en effet, il est possible de le considérer comme efficace pendant 8 à 12 heures au maximum, au cours desquelles tout se passe comme si l'histamine tissulaire était déplacée ou empêchée de se fixer. Pendant ce temps, l'histaminémie augmente. Si elle est trop abondante, elle peut, en partie, détruire les heureux effets de la protection des antihistaminiques de synthèse ; mais si, à leur tour, ceux-ci viennent à disparaître de l'organisme - ce qui se produit si une dose suffisante n'est pas donnée à l'enfant au coucher ou au cours de la nuit - on peut voir survenir ces crises retardées et aggravées, de pronostic d'autant plus sérieux que, bien souvent, les "effecteurs" ne répondent plus à la médication antagoniste.

C'est pourquoi il nous paraît utile d'associer dans une thérapeutique anti-allergique par les antihistaminiques de synthèse une substance histaminolytique, comme l'adrénaline par exemple, que l'on pourrait donner à l'enfant, à doses filées ou même réfractées, dans l'intervalle des prises de l'antihistaminique de synthèse lui-même. C'est peut-être une telle substance histaminolytique ou excitant la formation ou la libération de telles substances dans l'organisme qui nous a permis de juguler la crise histaminique par l'extremité de tête de sangsue alors que les antihistaminiques de synthèse n'avaient plus aucun effet.

LES ACCIDENTS DUS A L'EMPLOI DE DOSES MASSIVES DE VITAMINES

A côté des thérapeutiques antibiotiques et des antihistaminiques de synthèse, il faut craindre les intoxications par les solutions vitaminées très concentrées ; et, ce, d'autant plus que le public, non averti des dangers et avide de profiter de cette thérapeutique, peut l'obtenir très facilement. C'est dire, d'une part, la fréquence des cas où la médication pourra être toxique sans avoir la moindre chance d'un heureux effet puisque non indiquée et, d'autre part, l'importance des doses données indûment aux jeunes enfants.

L'HYPERVITAMINOSE D₂

L'hypervitaminose D₂ apparaît d'autant plus fréquemment que l'action toxique due au calciférol est de mieux en mieux connue et que les signes de l'intoxication deviennent de jour en jour plus familiers.

Parmi les premiers, ROSS et WILLIAMS, apportent en 1939 quatre cas d'agression vitaminique toxique chez des nourrissons de 8 à 14 mois.

La vitamine administrée per os sous forme de 20 à 40.000 unités U.S.P. pro die, détermine, dans tous les cas, les mêmes symptômes : anorexie, perte de poids et vomissements.

Le premier malade, admis pour pyélonéphrite, présentait de la dénutrition, de la faiblesse et de l'hypotonie musculaire manifeste. En outre, l'enfant souffre d'anémie et d'une incontestable paralysie faciale. Les urines contiennent de l'albumine, du pus et des cylindres. D'autre part, on note une augmentation de l'azote non protéique, de l'hypercholestérolémie ; la calcémie est à 18 mg., la phosphorémie non organique à 5,1 mg. pour 100 cc. de sérum.

Les radiographies des os longs montrent, à la partie distale, deux zones de calcification de densité accrue, limitant une plage de raréfaction calcique dont la largeur augmente pendant le séjour à l'hôpital. L'épaississement généralisé du périoste est notable pour tous les os du corps, avec une couche externe nette et une zone raréfiée entre celle-ci et l'os compact.

D'autre part, l'excrétion urinaire de calcium est augmentée, même avec un régime pauvre en calcium. La suppression brusque de la vitaminothérapie entraîne progressivement une amélioration : le taux calcique redevient normal dans le sang, l'urine s'éclaircit ; un an plus tard, les os paraissent normaux à la radiographie.

Ces mêmes auteurs rapportent aussi le cas de deux jumeaux prématurés qui présentèrent les mêmes signes cliniques et radiologiques. Ces deux enfants moururent : l'un de broncho-pneumonie de déglutition et l'autre de pneumonie ; dans les deux cas, l'histologie montra des calcifications métastatiques extensives avec dépôt de calcium dans les artères, surtout dans la partie interne de la média ; des lésions semblables furent mises en évidence dans le muscle cardiaque, dans la partie interne des alvéoles pulmonaires et des bronches ; de tels dépôts furent retrouvés aussi dans les reins, surtout importants dans les tubuli. Au niveau de l'estomac, on trouve du calcium dans la musculature muqueuse aussi bien que dans la portion basale des cellules de la muqueuse.

En outre, en l'occasion, peut-être, avec de l'œdème cérébral entraîné par la mobilisation du calcium de l'organisme, des manifestations nerveuses peuvent apparaître comme ce fut le cas pour la jeune malade suivie par M. MOURIQUAND et ses collaborateurs.

Cette fillette de 9 ans, entre le 11.IX.46 pour état subcomateux durant depuis dix heures avec, depuis quatre jours, persistance de troubles digestifs : vomissements, constipation et céphalée. En Mai, à la suite d'une convalescence difficile, on l'avait envoyée à la campagne où elle recevait trois ampoules de Stérogyl 15 par semaine pendant quatre semaines. Elle en prit en tout 11 (soit 165 mg. de vitamine D2).

Cinq jours après l'absorption de cette onzième ampoule, l'enfant accuse de la lassitude, des vomissements et de la constipation ; l'odeur de son haleine était acétonémique mais la recherche de l'acétone fut négative. Cet état dure quatre jours. A la fin du 5ème jour, survient une crise convulsive de type comitial avec coma durant deux heures. Le lendemain, nouvelle crise, suivie d'obnubilation et de prostration.

Dès son entrée à l'hôpital, troisième crise convulsive durant quelques minutes après laquelle survient un coma entrecoupé de secousses myocloniques au niveau des membres et du visage.

L'examen montre une enfant très amaigrie et très pâle avec abdomen déprimé et saillie des épines iliaques et des côtes. La température restera à 37°. Le pouls est irrégulier avec des extra-systoles. La cuti et la percuti-réaction sont positives.

Pas de signes méningés. Les réflexes sont normaux sauf le cutané abdominal abdominal et plantaire indifférent. Les pupilles dilatées ne donnent pas de réaction à la lumière.

. albuminurie : 0.40 g. par litre ; azotémie = 1.57 g.
 . tension artérielle : 14 - 9

La ponction lombaire ramène un liquide clair où l'albuminorachie et la glycorachie sont normales ; une seule cellule à la cellule de Nageotte.

Dans la journée suivante, l'enfant présente un état de mal convulsif et reçoit 200.000 U.O. par jour de Pénicilline pendant quatre jours.

- 14. 9 : azotémie 1,57 g.
- 15. 9 : la conscience revient, l'enfant parle ; on trouve un strabisme par paralysie du moteur oculaire externe gauche, d'ailleurs fugace.
- 18. 9 : calcémie : 138 mg. - Urée : 0,52 g.
- 26. 9 : calcémie : 138 mg. - Urée : 0,40 g. Tension artérielle : 11,5 - 7
- 8.10 : l'enfant sort guérie avec une calcémie à 105 mg. %.

En outre, ce sont bien souvent les lésions rénales qui dominent le tableau et le diagnostic. Ainsi, M. LAMY et ses collaborateurs ont rapporté le cas d'une enfant de 19 mois qui, après une administration massive de vitamine D₂ (27 ampoules de Stérogyl 15 de Août à Décembre 1945) et, après de l'anorexie, des vomissements, de la constipation, et de l'instabilité d'humeur, était hospitalisée le 6 Décembre 1945.

Alors les exurens montrèrent :

- azotémie : à l'entrée 1,55 g., puis 0,95, puis 1,20 pour aboutir à 0,75 g. en 2 mois.
- l'élimination de la phénol phtaléine est de 10 %
- la tension artérielle est de 12 - 8 élevée pour 18 mois.
- l'hypotrophie est et demeurera uniquement pondérale
- la calcémie est à 115 mg. La phosphorémie à 30 mg.

La pyélographie rétrograde montre une image normale du rein gauche, mais, à droite, le calice supérieur est mal rempli, comme écrasé, le calice inférieur est rigide. Sur lui se branchent une ombre très irrégulière sur la nature de laquelle il est impossible de porter un diagnostic. L'étude des urines séparées montre une élimination uréique de 5 g. % à gauche et de 7 % à droite.

Au cours de l'intervention pour une anomalie unilatérale, on prélève, pour examen, un fragment intéressant la corticale. L'examen histologique (Dr. MARTIN) répond :

- Glomérules : la plupart normaux. Dans des régions assez précises cependant, on note la présence de glomérules congestifs dont les anses dilatées étendent la surface du flocculus à presque toute l'aïre glomérulaire.
- Canalicules : les lésions de dégénérescence montrent une lyse granuleuse des cellules avec conservation de l'état normal du noyau. Les canalicules qui présentent ces lésions, en général groupés en flocs ou en travées correspondent à un néphron, ont leur lumière dilatée et contenant soit des cylindres, soit une substance homogène calcaire ; des calculs particulièrement nombreux occupent une grande partie des canalicules.

Des lésions d'atrophie marchent de pair avec des lésions du conjonctif intertubulaire. Le tissu interstitiel présente des lésions de sclérose distribuée en travées qui parcourent toute l'épaisseur de la corticale, de la base de la pyramide vers la capsule. En certains points, ces modifications hyperplasiques sont le siège d'une importante surcharge en éléments inflammatoires (lymphocytes et plasmocytes). Au sein de ces travées, on retrouve encore la présence d'amas calcaires à l'emplacement des tubes dont la morphologie a complètement disparu à la suite de leur atrophie. Aucune altération des vaisseaux de la région.

Par ailleurs, l'azotémie s'est élevée et maintenue à des taux rarement atteints. Le calcium sanguin était à 15 mg. % et la phosphorémie normale 30 mg %.

Les radiographies ne montrent ni calcification des parties molles, ni modification du squelette. Aucun signe ne pouvait faire redouter une complication d'ordre neurologique.

Revue sept mois après l'intervention, l'enfant est gaie, mais encore pâle ; elle avait grossi de 2,650 kg. et grandi de 8 cm. en dix mois ; ses urines étaient normales ; T.A. 10 - 6. Urée sanguine : 0,60.

Il est important de noter que : une lésion acquise des reins a pu d'emblée arrêter la croissance d'un enfant jusqu'alors bien développée ; mais surtout que l'arrêt de l'intoxication permit la reprise de la croissance malgré l'existence d'importantes lésions rénales.

LIGHTWOOD a, de son côté, rapporté le cas d'un enfant de deux ans, naine, rachitique et azotémique, qui avait reçu des doses très élevées de calcium et d'huile de foie de morue ; elle mourut d'insuffisance rénale et l'autopsie montra une calcinose généralisée à tous les organes, en particulier au système artériel.

Nous avons pu nous-même, grâce à M. C. BLECHMANN, suivre la maladie de la jeune Martine B... qui fut envoyée à la consultation de la Maternité Pinard le 26 Novembre 1948, âgée de 2 ans et 4 mois, pour une polydipsie considérable à prédominance nocturne : ces observations avaient été faites lors d'une hospitalisation pour otite bilatérale.

Dès son retour chez elle, la famille remarque une très grande instabilité et une extrême nervosité coïncident avec céphalée, vomissements, constipation et une anorexie importante.

L'interrogatoire révèle que, depuis l'âge de 8 mois, elle a eu 16 ampoules en tout, une tous les mois au début, puis une toutes les six semaines, de Stérogyl 15 avec, à chaque fois, de fortes quantités de calcium. On est d'emblée frappé par l'aspect médiocre de l'enfant dont le thorax est évasé et étranglé ; la cuti-réaction est négative. Par ailleurs, un peu de faiblesse et de fléchissement de l'état général, mais si le pâlour est manifeste, le poids est normal : pesant 12,300 kg. le 26 Novembre 1948, elle pèse 14,080 kg. le 18 Décembre 1949. Pendant le même temps, sa taille est passée de 0,90 m. à 0,96 m.

L'examen sanguin (Cf tableau IX ci-contre) montrait une hyperazotémie sans hyperglycémie ni glycosurie ou albuminurie. La T.A. est à 12 - 8.

Le 24.XII. 48, alors que l'on pense à une intoxication par la vitamine D2 exclusivement, un examen urologique (Dr. MARCEL) indique : l'azotémie étant à 0,69 on n'a pas pu faire d'urographie ; une séparation d'urine montre alors :

	Rein droit	Rein gauche
Concentration uréique	26 %/..	19. %/..
Chlorures	11,48 %/..	9 %/..

La pyélographie révèle une dilatation pyélocalicielle gauche et, en effet, la concentration en urée et en chlorures est abaissée d'environ un tiers de ce côté. Cependant, d'après l'urologue, elle ne peut expliquer l'azotémie de cette enfant, beaucoup moins urologique que médicale.

L'urée de cette petite malade diminue très lentement, la dilatation pyélocalicielle semble régresser un peu ; sa tension artérielle est le 4 Octobre 1949 à 11 - 5.

Le 8 Novembre 1949, apparaissent au niveau de la partie plantaire du cuboïde gauche une exostose ainsi qu'au niveau de la face externe du calcaneum du même côté. A droite, au niveau de la face supérieure du scaphoïde et de la face inférieure du cuboïde sont aussi des exostoses que la radiographie met d'ailleurs facilement en évidence. Elles régresseront néanmoins en quelques semaines, leur apparition étant, d'après l'orthopédiste, en liaison avec une croissance avancée par suite de l'abondance de Stérogyl 15.

Ce même jour, l'urologue à nouveau consulté indique que la petite Martine semble bien aller et que son élimination de Ténébryl est précoce quoique un peu ralentie. Le rein droit est normal ; à gauche, elle conserve une dilatation pyélocalicielle qui doit être suivie, mais ne nécessite aucun traitement urologique.

Dans deux cas analogues (deux garçons de 6 mois) atteints l'un et l'autre d'hypervitaminose D, ANDERSEN et SCHLESINGER observèrent en outre :

- 1.- Chez l'un, des fibrillations musculaires surtout nettes aux extrémités, un gros foie et l'apparition d'un souffle cardiaque systolique "variable" ; de la fièvre se maintenant à 38,3°, des épisodes de vomissements ; les vaisseaux sanguins, surtout ceux des extrémités, étaient très durs tandis que la radiographie montrait des plages d'ostéoporose au niveau des épiphyses des os longs. Les résultats des divers examens sont indiqués au tableau X, ci-contre.

A la période terminale, on vit apparaître de la plagiocéphalie, des suffusions sanguines au niveau des artères périphériques et un souffle précordial systolique diffus ; cependant, une fièvre élevée s'allumait.

L'autopsie montre : une pyélonéphrite chronique avec calcification du coeur et des systèmes artériel et rénal ; d'autre part, des plages de ~~décal~~ calcification importantes se trouvaient dans les côtes, les vertèbres et un humérus. Il y avait une hémosidérose considérable de la rate et du foie ; par ailleurs, des séquelles de pneumonie lobaire.

2.- Chez l'autre enfant, on vit apparaître des convulsions incoercibles durant une journée et se renouvelant plusieurs fois au cours de la maladie, des éruptions cutanées papuleuses, des signes de tétanie qu'atténuèrent des doses massives de calcium. Cependant, l'enfant mourut à la suite d'escarres de la fesse gauche au point d'injection du gluconate de calcium. Les divers examens sont reportés au tableau n° X ci-contre.

L'autopsie révéla : une pyélonéphrite chronique droite et un rein gauche polykystique, des calcifications cardiaques, artérielles et rénales droites, une hémosidérose de la rate et par ailleurs de l'œdème pulmonaire.

THATCHER, de son côté, rapporte qu'à l'autopsie d'un garçon de 11 mois 1/2, mort à la suite d'excès de Vitamine D dus à des irradiations ultra-violettes et à l'absorption inconsiderée d'huile de foie de morue, il a observé des calcifications dans les deux reins, une légère mais incontestable métaplasie graisseuse d'un nombre important de cellules hépatiques ; d'autre part, les os étaient absolument normaux ainsi que les glandes parathyroïdes examinées (Lancet I, 20, 1936).

La connaissance toujours plus grande des signes précoces de l'intoxication nous a permis d'isoler les observations suivantes de formes bénignes de l'hyper-vitaminose D2.

OBSERVATION I -

Michèle G..., née le 11 Juillet 1944 à terme, a présenté de nombreux épisodes infectieux l'empêchant de commencer sa croissance.

A partir du mois d'Avril, elle reçoit tous les mois une ampoule de Stérogyl 15. Pendant le mois de Juillet seul, trois dents ont poussé et 7 en 3 mois. Déjà le 3 Juillet 1945, la famille signale l'instabilité caractérielle et de la nervosité. Le 10 Juillet, surviennent les premiers signes de l'intoxication vitaminée : constipation, nervosisme, anorexie, vomissements ; l'anémie hypochrome est signalée pour la première fois, tandis que la croissance pondérale et staturale s'arrête : le 8 Juin, l'enfant pesait 7,100 kg. et mesurait 0,65 m. ; le 31 Juillet, elle pèse 7,130 kg. et mesure 0,67 m. La médication est immédiatement arrêtée (l'ampoule de Juillet, en particulier, n'est pas donnée).

Le 21 Août, l'enfant pèse 7,300 kg. ; sa fontanelle est fermée ; la station debout est spontanée, elle marche le 25 Août.

Le 30 Septembre, l'enfant pèse 7,800 kg. et mesure 0,69 m. ses troubles ont complètement disparu ; l'anémie régresse, on n'a jamais constaté la moindre hyperazotémie. La chair est ferme, rose ; il n'y a pas d'hypotonie.

T A B L E A U N° IX

		<u>25.11.48</u>	<u>24.12.48</u>	<u>21.1.49</u>	<u>11.3.49</u>	<u>5.10.49</u>	<u>21.10.49</u>
ée		0.37	0.69		0.35	0.47	0.40
oglobine				75 %		80 %	
meties				3.900.000		3.600.000	
uocytes				6.000		6.400	
lynucléaires	Neutrophiles			14 %		33 %	
	Eosinophiles			0		1 %	
	Besophiles			0		0	
ands Lymphocytes				63 %		47 %	
mphocytes				22 %		17 %	
nocytes				1 %		2 %	

	OBSERVATION N°1	OBSERVATION N° 2
Hémoglobine par 100 cc de sang	7.3 g à 11 g.	6.6 g. à 12 g.
Hématies par mm ³ de sang	1.900.000 à 3.570.000	3.410.000
Leucocytes par mm ³ de sang	7.000 à 35.000	34.800
(Polynucléaires		
(neutrophiles	52 %	82 %
(		
dont (Eosinophiles	6 %	1 %
(		
(Lymphocytes	39 %	15 %
(		
(Monocytes	2 %	2 %
Calcium sérique mg % cc de serum	7.4 à 11	6.5 à 9
Phosphore sérique mg % cc de serum	5.2 à 12.3	6.4 à 11
Phosphatase (Unités Bodansky)	6 à 7.3	11.4
Azote non protéique du sang	45 à 122	68 à 125
mg % cc de sang		
Glycémie	104	-
Urée sanguine g o/oo cc de sang	0.55 à 0.71	0.96
Créatinémie mg % cc de sang	2.3	-
Cholestérolémie mg % cc de sang	210	177
Sérum Albumine g % cc de sérum	3.8 à 4.4	4.4
Sérum Globuline g % cc de sérum	2.2 à 2.9	3.1

OBSERVATION II -

Anne C.... née à terme le 31 Octobre 1944. Débile dont la croissance a été entravée par des troubles digestifs et respiratoires, elle pèse 6,940 kg. à 7 mois et mesure 0,64 m. Elle reçoit en Juin 1945, Octobre et Décembre, une ampoule de Stérogyl 15.

Déjà, en Octobre, on signale de la pâleur objectivant l'anémie retrouvée par le laboratoire et si l'augmentation du poids est satisfaisante (elle pèse 9,920 kg.), la taille laisse à désirer : 0,67 m. L'enfant n'a pas encore de dents. En décembre, elle pèse 10,550 kg. et a deux dents ; mais, alors que la croissance staturale est stationnaire (0,67 m.), l'anémie et les premiers troubles d'hyper-vitaminose D2 sont signalés. On arrête immédiatement le Stérogyl 15.

Fin Janvier 1946, l'enfant a 8 dents, son poids est de 11,300 kg. elle mesure 0,70 m. L'anorexie diminue, l'anémie se répare. L'azotémie est à 0,20. Au début du mois de Mars 1946 (17 mois) elle mesure 0,72 m., pèse 12,100 kg., elle a 12 dents et, l'anémie et les troubles engendrés par la thérapeutique s'étant réparés, l'enfant paraît en excellente santé.

OBSERVATION III -

Alein D ..., né le 7 Juillet 1944 progresse d'abord péniblement à cause de troubles divers mais n'en pèse pas moins 6,680 kg. à 5 mois et mesure 0,61 m, le 8 Décembre 1944. Cependant, il tient à peine sa tête droite et ne fait aucun progrès pour s'asseoir.

Le 16 Février, l'enfant s'assoit. La croissance est régulière et satisfaisante, la nutrition assez bonne malgré une otite paracéthésée récemment. On perçoit néanmoins des signes de rachitisme commençant : abdomen trilobé et légers bourrelets sus-malléolaires. Une série de rayons ultra-violetts est faite du 20 Février au 10 Mars et les signes régressent.

Le 6 Avril 1945, l'enfant n'a toujours pas de dent : on prescrit du Stérogyl en gouttes et du calcium.

Le 11 Mai : première ampoule de Stérogyl 15.

1er Juin : l'enfant a 4 dents. On redonne du Stérogyl 15 (deuxième ampoule).

Entre cette date et le 28 Septembre 1945, l'enfant a eu à nouveau deux ampoules de Stérogyl 15. Il a 8 dents ; la fontanelle est formée.

Le 19 Octobre, à nouveau, une ampoule de Stérogyl 15.

Le 9 Novembre 1945, apparaissent tous les signes de l'intoxication par la vitamine D2 associée à du calcium, en particulier une perte de poids de 450 g. en 20 jours. On arrête alors toute médication et on envoie l'enfant à la campagne.

Il en revient le 21 Juin 1946, il a alors deux ans. C'est un enfant de bonne santé, en parfait état de nutrition. Il pèse 12,780 kg. et mesure 0,80 m. Il a 18 dents, les signes d'hyper-vitaminose ont complètement disparu et la numération globulaire ne révèle ni anomalie, ni anémie.

Un cas particulier d'hypervitaminose D a été rapporté par M. MOURIQUAND : il tire son intérêt du fait qu'il démontre d'une manière quasi expérimentale que, chez le nourrisson ou le très jeune enfant, les premiers signes de l'intoxication peuvent se manifester par une accélération de l'éruption dentaire.

Pour une inappétence et un mauvais état trophique, il avait prescrit, entre autres médicaments, 8 gouttes de vitamine D en solution huileuse pendant 15 jours, que l'on devait reprendre après un arrêt de dix jours pendant 15 jours encore. Or, spontanément, la mère a continué le traitement pendant un an ; ainsi l'enfant a reçu 1.520.000 unités internationales de Vitamine D en 12 mois. Il a sa première dent à 5 mois, les autres poussent à la cadence d'une dent tous les 8 à 10 jours, si bien qu'à l'âge de 12 mois (200 jours après le début de la "thérapeutique"), 20 dents avaient poussé (alors que normalement leur éruption ne se termine qu'à 24 et 26 mois) ; elles sont toutes en parfait état, sans la moindre anomalie : leur poussée accélérée n'a entraîné aucune réaction gingivale, ni aucune douleur.

Si, par ailleurs, la grande fontanelle s'est fermée à 16 mois, l'enfant n'a marché qu'à 18. Cependant, la croissance s'est faite normalement.

Néanmoins, il ne s'agit pas d'une éruption dentaire précoce, souvent familiale car un frère du jeune garçon, qui n'a pas eu de Vitamine D, n'avait que 16 dents à deux ans, mais il avait marché à 14 mois.

Dans le domaine des hypervitaminoses, la pathologie et la physiologie expérimentales ainsi que les confrontations anatomo-pathologiques chez les animaux suivis au laboratoire apportent des notions précieuses pour expliquer les manifestations cliniques et ce d'autant plus que les différents expérimentateurs s'accordent pour reconnaître que, quel que soit l'animal en expérience, le syndrome pathologique est le même et, fait important, très voisin de l'affection clinique ; il est caractérisé par une perte de l'appétit, des dyskinésies digestives, de l'amaigrissement, de la polydipsie, de la polyurie avec albuminurie et leucocyturie. Tous ces signes disparaissent assez vite si l'on arrête l'expérimentation ; cependant, si l'on a dépassé un certain stade évolutif de l'affection en cours, on peut s'attendre à des séquelles. Si, au contraire, on continue à donner aux animaux une dose importante de vitamines, on verra apparaître de la tachycardie, des troubles respiratoires, bientôt suivis par des paralysies partielles, voire le coma, précédant de peu la mort.

Les examens histologiques montrent que, chez l'animal comme chez l'homme, le calcium se dépose dans le rein, d'abord dans la partie distale des tubes rénaux et l'épithélium de l'anse de Henlé, puis dans la lumière des tubuli provoquant l'obstruction de certains d'entre eux, beaucoup plus tard et plus rarement, les glomérules peuvent se scléroser. Frappant le tissu noble du rein, la calcinose touche la réabsorption active de l'eau.

Plus tard encore, alors que l'on voit apparaître des décalcifications osseuses, le calcium se dépose dans la média des vaisseaux sanguins.

Chez l'homme comme chez l'animal, les nombreuses observations et expérimentations concordent pour reconnaître que la tolérance est moindre quand l'administration trop importante de vitamine D coïncide avec la prise excessive de sels phosphocalciques ; que ces deux médicaments soient donnés ensemble ou que l'on fasse alterner les médications phosphorique et calcique. STEPHENS et BARR ont, en effet, montré que le produit calcique déposé dans les tissus est du phosphate tricalcique, que des doses suffisantes, variables selon les individus, de chaque produit sont nécessaires pour produire des calcifications et qu'un régime alternativement alcalinisant puis acidifiant entraîne plus vite la production de calcinose qu'un traitement alcalin seul.

MULLIGAN et STRICKER ont, de leur côté, ajouté journellement à la ration normale de chiens (15 mâles et une femelle) 1.550 unités de Vitamine D₃ (huile de foie de poisson) et 500 unités de Vitamine B₂ (levures irradiées) par kg. d'animal. Au bout de trois ans, les animaux étaient normaux. A partir de ce moment, ils leur ont donné un supplément de Vitamine D (ertr-n-et ergostérol activé) et de mixture saline (phosphate, bicarbonate, sulfate et chlorure de sodium = sel hépatice; codex).

7 chiens	reçurent de la Vitamine D et de la mixture alcaline
5 "	" de la Vitamine seule
2 "	" de la mixture alcaline seule
2 "	" le régime de base uniquement.

Les auteurs choisirent comme test le développement de l'articulation chondro-costale. Leurs résultats sont consignés au tableau N° XI ci-contre.

On voit nettement la perte de poids indiscutable, conduisant à la mort, dont ont souffert ceux des animaux qui reçurent de la Vitamine D à fortes doses avec ou sans mixture alcaline, et au contraire, le bon état des chiens qui ne reçurent pas de Vitamine en excès.

L'autopsie montra que chez ceux qui reçurent de la Vitamine D seule ou associée à des sels alcalins, les tissus adipeux étaient peu importants ; et ce qui frappe surtout c'est la petitesse des ganglions lymphatiques, de la rate, et du thymus. Microscopiquement, les calcifications étaient nettes dans l'endocarde, les alvéoles pulmonaires, dans le stroma de la muqueuse gastrique et dans les tubus de Henlé du rein.

Il semble donc bien, d'après ces expériences, que les troubles observés sont liés au supplément trop important de Vitamine D qui, non seulement dépasse les besoins de l'organisme, mais devient toxique pour l'animal surtout s'il reçoit en même temps une quantité suffisante de mixture alcaline.

Ainsi fut mise expérimentalement en valeur la notion de minimum nécessaire pour un individu au-dessus duquel on risque de voir survenir des accidents d'intolérance. De même, les recherches de HOUET ont montré que les besoins journaliers du nourrisson sont de 200 à 300 unités de Vitamine D. Si l'on donne des doses progressivement croissantes de calciférol à un tel enfant, on provoque une diminution de la teneur des selles en calcium et en Phosphore (autorisant peut-être à inférer que la Vitamine D agit dans un sens favorable à la résorption intestinale du calcium et du phosphore) jusqu'à un certain niveau qui ne peut être dépassé quelle que soit la dose utilisée.

Il est facile, d'autre part, de constater que l'enfant n'utilise pas de la même manière une ration quotidienne donnée "à la demande" qu'une ration vitaminique globale importante, Stérogyl 15 par exemple. Dans ce dernier cas, on voit une élévation brusque et considérable de la phosphaturie qui ne persiste pas ; de même, la durée de l'amélioration de la résorption intestinale du calcium n'est pas augmentée, il y a donc risque de phénomènes anormaux du métabolisme du calcium qui sont actuellement partiellement élucidés.

Lorsqu'un apport extérieur de sels phosphocalciques survient en même temps qu'une seule dose considérable ou un traitement trop prolongé par la Vitamine D, on assiste à une augmentation de l'absorption du calcium et du phosphore par la muqueuse intestinale qui se fera sous forme de phosphate monocalcique, sinon, il sera éliminé par les selles. Cependant, la phosphatase β intervient pour transformer une partie du phosphate tricalcique en phosphate monocalcique. Une hypercalcémie en résulte le plus souvent. Le calcium étant transporté surtout sous forme de monophosphate de calcium. En outre, une hyperphosphatémie corollaire est fréquente et joue un rôle important dans la production de la calcinose.

D'après ANDERSON et SCHLESINGER, lorsque le produit $\text{Ca} \times \text{P}$ est supérieur ou égal à 35, les calcifications peuvent apparaître, théoriquement, dans les tissus spécialement sujets à avoir un pH alcalin. Or, l'expérience montre que l'on retrouvera des dépôts calciques d'une part dans les organes où le taux en anhydride carbonique est bas, ou - ce qui revient au même - ceux dans lequel le sang a une haute teneur en oxygène (système capillaire du poumon et arbre artériel) et, d'autre part, dans ceux qui sont rendus alcalins par suite de l'excrétion des produits acides qu'ils fabriquent normalement ou du fait de l'intoxication (l'acide chlorhydrique pour la muqueuse gastrique, l'acide phosphorique pour le rein, l'anhydride carbonique et l'acide lactique pour les muscles).

Dès lors, le pH alcalin favorise le dépôt calcique selon le mécanisme décrit par SHEAR et KRAMER (J. Biol. Chem. 79 : 125, 1928) en présence du phosphate disodique du sang et sous l'action de la phosphatase ; ces tissus sont d'autant plus complètement et plus rapidement envahis que la phosphatasémie est plus importante (rappelons que dans les conditions normales, chez un individu ne présentant pas d'hypervitaminose D, elle est de 4 à 5 unités Bodansky).

Cependant, la présence de glycérophosphates ou d'autres esters phosphoriques dans le sérum et les tissus devenus siège de calcifications peuvent, par hydrolyse de ces esters, produire des ions phosphoriques, augmenter la calcinose (RDBISON Biochem. J. 17 : 286, 1923).

Or, les doses excessives de Vitamine D produisent l'élévation du taux de la calcémie et du phosphore inorganique dans le sang, en les soustrayant aux os. L'hypervitaminose entraîne une rétention de calcium et de phosphore ; ainsi le produit $(\text{Ca}^{++}) \times (\text{HPO}_4^{4-})$ est relativement facilement dépassé et les calcifications se produisent comme l'ont prouvé les expériences de WELD chez le chien et de JONES et ROBSON chez le rat.

N° du Chien	Articulation costale	Mode de mort	Jours d'expérience	Poids en Kgs		Poids perdu %	Suppl ^t de Vit.D en millions d'unités	Quantité de Sal hepatica reçu en g
				Début	Fin			
4	Cartila gineuse	M	36	7	4,5	36	3,4	272
13		S	26	9,5	5,5	42	2	128
15		M	37	6,6	4	39	2,5	200
1	Ossi fiée	M	74	11,4	6,7	41	6,4	573
2		S	47	9,5	6,4	33	3,8	365
16		M	83	13,2	5	61	7,6	570
19		M	52	8,6	4,1	53	4,6	345
6	Cartila gineuse	M	19	8	4,8	40	1,7	0
21		M	30	11	7,5	32	4,35	0
7	Ossi fiée	S	52	8	4,3	46	5,1	0
9		M	54	10,2	4,5	56	5,4	0
20		M	54	13	6,4	51	8,1	0
10		S	65	8,4	8,6	+2	0	451
11		S	68	9,1	9,1	0	0	475
8		S	52	12,5	12	4	0	0
12		S	61	9,5	9,3	2	0	0

M = Mort au cours de l'expérience

S = Sacrifié

Cependant, REED insiste sur le fait que des chiens à calcémie normale accusaient des troubles sévères, tandis que d'autres, hypercalcémiques, avaient une apparence normale. De plus, il a remarqué que le degré d'hypercalcémie tissulaire est moindre chez les animaux rapidement tués par des doses considérables de calciférol que chez ceux qui reçoivent des quantités moindres mais longtemps prolongées.

PAGE (Biochem. Ztschr 223, 224, 1930), de son côté, ayant démontré que l'activité de la phosphatase décroît dans les os d'animaux ayant reçu de l'extrait parathyroïdien par voie parentérale, conclut que, si les symptômes de la maladie sont semblables à ceux de l'hyperparathyroïdie, si le parallélisme de leur action est probable, il n'y a pas identité de mécanisme avec l'hypervitaminose D.

Il paraît, néanmoins, dans l'état actuel des recherches, difficile de nier la possibilité de combinaison des divers processus intervenant à des degrés variables, mais tous en liaison avec l'excès de Vitamine D.

Quoiqu'il en soit, il faut, à notre sens, se garder de donner à un enfant au-dessous de 5 ans des préparations concentrées de Vitamine D, surtout en solution alcoolique ; il faut, donner la préférence aux formes solubles huileuses et les prescrire en quantités suffisantes mais précises par périodes limitées par des espaces libres de toute prescription. En outre, les troubles seront plus fréquents et plus graves si le malade a eu, avant la dose de Vitamine D, une cure phosphocalcique importante.

Cependant, par rapport au grand nombre de traitements abusifs prescrits, il est impossible de ne pas remarquer le petit nombre d'accidents sérieux d'hypervitaminose ; il faut, en outre, noter la particulière fréquence des troubles graves (hyperazotémie et oligurie avec polydipsie) chez des sujets ayant déjà eu des néphropathies ou porteurs de malformations rénales ignorées.

Il nous semble difficile de dire que l'hypervitaminose D2 crée des lésions rénales chez un sujet jusqu'alors parfaitement indemne. Il nous paraît, néanmoins, justifié d'affirmer l'aggravation que le calciférol procure à un organisme qui, jusqu'alors, compensait parfaitement une malformation. La destruction plus ou moins complète de groupes de tubuli, les dépôts calciques dans les artères et le poumon ainsi que dans les muscles, sont, à nos yeux, des éléments capables d'expliquer l'hypertension, la dyspnée et les troubles du métabolisme de l'eau que l'on observe constamment chez de tels malades, tandis que les dépôts calciques dans les muscles rendent compte des douleurs musculaires dont beaucoup de malades se plaignent.

Néanmoins, d'après BIEBER, l'augmentation de la calcémie nécessite dans quelques cas une quantité de calcium supérieure à l'apport "thérapeutique", raison pour laquelle on observe souvent une mobilisation du calcium fixé sur les os et en rapport avec une superactivité parathyroïdienne. Cet auteur indique l'importance des corrélations entre l'hypervitaminose et l'hyperfonctionnement hormonal (parathyroïdes et thymus) qui, expérimentalement et cliniquement analysés, peuvent expliquer les différents degrés de la toxicité individuelle (en particulier les retards pondéral, statuel ou pondéro-statuel souvent remarqués).

Il nous paraît de même important de signaler, à côté des signes cliniques décrits par les différents auteurs, en particulier par MM. DEBRE et LELONG et leurs collaborateurs, les modifications de la balance physico-chimique du sang et la précoce altération fonctionnelle des centres nerveux, mise en évidence par BIEBER ; leur activité complexe et perturbée peut en partie expliquer d'une part le manque de régulation du métabolisme de l'os qui existe souvent déjà avant l'altération rénale et, d'autre part, la nature de la cachexie et de l'anorexie, où le système d'endocrino-phalo-hypophysaire semble jouer un rôle important.

L'HYPERVITAMINOSE A

Ce n'est que récemment que les auteurs américains ont attiré l'attention sur l'intoxication causée par les excès de la Vitamine A. Pour que les signes cliniques apparaissent, il faut, en effet, une très longue durée pendant laquelle la médication est donnée à doses importantes.

Depuis longtemps déjà, les physiologistes connaissent expérimentalement les lésions produites chez les animaux de laboratoire par un régime déséquilibré par un très gros apport en Vitamine A, tandis que les autres vitamines sont données à un taux très inférieur à la normale ; le pelage devient clairsemé et perd son luisant, la peau rougit et les plaques d'alopecie se font de plus en plus grandes. Cependant que l'on remarque des signes d'entérite, d'amaigrissement et de troubles respiratoires chez les animaux de tous âges, on voit, surtout chez les jeunes en voie de croissance, des ramollissements et des fractures spontanées ; chez les adultes, au contraire, on est frappé par la brusquerie et l'importance des hémorragies surtout intestinales.

En 1943, K. RODAHL et T. MOORE, dosant la vitamine A dans le foie d'une ourse polaire de deux ans, trouvèrent qu'il contenait 18.000 unités internationales de Vitamine A au gramme et pensèrent pouvoir rattacher à une hypervitaminose A les troubles que TAKAHCOCHI puis LINDHAUT avaient signalé chez des individus ayant mangé des foies d'ours polaires et de phoques au cours d'expéditions dans le Grand Nord.

Dans une observation de LINDHAUT, 19 hommes qui avaient consommé de ces produits furent tous atteints, en 2 à 4 heures, de vertiges, de céphalées, de vomissements, d'indolence et d'une irrésistible envie de dormir, contrastant avec une irritabilité extrême. En 24 heures, chez 10 d'entre eux, la peau commence à s'écailler autour de la bouche, débutant par de petites taches qui s'étendent rapidement à de larges surfaces. Dans quelques cas, la desquamation atteignit tout le visage et le cuir chevelu avec chute partielle des cheveux, mais, chez la majeure partie des malades, elle fut généralisée. Tous guériront néanmoins.

En 1944, H.W. JOSEPHS a rapporté le cas d'un garçon de trois ans qui a reçu, depuis l'âge de trois mois, une cuillerée à café d'huile de foie de flétan (environ 240.000 unités internationales de Vitamine A) tous les jours et qui, d'autre part, manifestait un attrait morbide pour les lipides, d'autant plus net qu'il n'acceptait que difficilement toute autre nourriture.

L'enfant de taille normale pour son âge (0,89 m.) a un teint pâle, mais on ne constate pas d'hyperpigmentation (ses sclérotiques, en particulier, restent blanches). Sa chevelure claissemée a perdu son luisant, les cheveux sont secs et cassants. Le foie débordé de 2 cm. le rebord costal, la rate est palpable sur 3 cm. On perçoit une intumescence des extrémités des doigts et des orteils.

Le radiographie montre une irrégularité considérable de la structure corticale : le cortex osseux des phalanges et des métacarpiens est mince et la cavité médullaire apparaît "vacuolisée". Les épiphyses des segments proximaux des humérus et des tibias d'apparence pommelée sont plus écartées que normalement des diaphyses. On remarque cinq points d'ossification carpiens, signant une avance du développement squelettique.

Les examens de laboratoire montrent une anémie et des stigmates d'hyper-vitaminose A (en particulier augmentation du taux sanguin de la Vitamine A) (Cf tableau N° XII ci-contre).

L'examen d'un fragment biopsique ne montre aucun signe d'hypoplasie ou d'accumulation de cellules réticulo-endothéliales. Il existe une décalcification nette mais aucun facteur étiologique local décelable. Cependant, on note une prédominance très importante des cellules immatures de la série myéloïde.

Le seul facteur étiologique de l'affection est l'énorme quantité de Vitamine A trouvée dans le sérum.

On supprime dès lors toute ingestion de Vitamine A.

Lors d'un examen, deux mois plus tard, l'appétit revient, le poids a augmenté et la chevelure retrouve son luisant. Six mois plus tard, la composition du sang et son taux en Vitamine A sont compatibles avec la normale quoique la phosphatémie soit encore très importante.

Pendant une certaine période, l'enfant absorbe, malgré la surveillance, de grandes quantités de beurre et de carottes, ce qui entraîne un accroissement passager de la lipidémie et de la caroténémie.

Deux ans et demi plus tard, l'enfant qui a perdu son habitude morbide est normal;

Le bord inférieur du foie est perçu à 2 cm. au-dessous du rebord costal sous la forme d'une ligne dure. La rate, palpable, se présente sous la forme d'une masse ferme occupant la partie supérieure de l'hypocondre gauche.

Le développement de l'enfant est d'apparence normale; cependant ses doigts sont encore intumescents et la radiographie montre encore une avance dans le développement squelettique, mais la structure des os ne présente plus d'anomalie.

J.A. TOOMEY et R.A. MORISETTE ont observé un enfant de 23 mois, recevant quotidiennement une, puis deux cuillerées à café (4 à 8 cc;) d'huile de foie de morue depuis l'âge de deux semaines.

L'enfant irritable et anorexique présente de l'oedème des quatre membres surtout net à l'avant-bras droit et à la jambe droite. Il boite, marche "sur les talons" et se plaint toujours d'avoir des "cailloux dans ses chaussures". Les signes cliniques sont les mêmes que ceux du malade observé par JOSEPHS et les stigmates sanguins comparables (Voir Tableau N° XIII ci-contre).

Cependant, il présente en outre un érythème sur la face et la jambe droite; ses lèvres, sèches et craquelées, saignent souvent. Là encore, une desquamation des régions précédemment érythémateuses se fera, tandis qu'une vive douleur est ressentie à la palpation des os longs (fémurs, tibias et radius surtout). Au début de la maladie, il aura 800 unités internationales de Vitamine A pour 100 cc. de Sérum.

Chez lui, les auteurs ont mis en évidence les signes radiologiques suivants :

- large augmentation des lignes épiphyso-diaphysaires,
- allure pointue des épiphyses fémorales distales,
- fragmentation du noyau épiphyseaire distal,
- apparition d'une ligne correspondant au périoste courant le long des faces du fémur droit et du tibia gauche,
- épaississement prononcé des faces antérieure et postérieure du cubitus.

Dans ce cas aussi, la guérison survint rapidement dès que la cause fut élucidée.

Avec l'autorisation de la famille un essai fut tenté pour reconstituer chez l'enfant le syndrome expérimental observé chez le rat. Il eut alors pendant 8 jours la même thérapeutique que chez lui et on vit apparaître les prémices de l'intoxication (troubles du caractère, peau sèche et prurigineuse, oedème douloureux de la partie distale du cubitus). Il avait reçu 4.000.000 d'unités internationales de Vitamine A et 560.000 unités internationales de Vitamine D et présentait alors une augmentation de la lipidémie et du taux de Vitamine A dans le sérum.

Comme lors de la maladie, l'intoxication expérimentale cède en quelques jours suivie parallèlement d'une chute des stigmates sanguins. Pour être certains que la maladie expérimentale n'était pas due à la Vitamine D, les auteurs redonnent à l'enfant 6.200.000 unités de Vitamine A purifiée seule et l'on constate les mêmes symptômes : il s'agit donc bien d'une affection due exclusivement à l'hypervitaminose A.

	26.7 39	29.1 40	7.3 40	19.3 40	6.4 40	10.4 40	15.4 40	21.6 40	14.10 40	31.10 42
eties par mm ³ (en millions)	2.1	3.8	4.3	3.9		3.4		4.4	4.6	6
oglobine en grs % cc	7.5	8	10.1	11		10.1		11.3	12	11.2
ocytes par mm ³	2900	6100	6200	4600		4800		5700	8400	7200
Neutrophiles %	44	40	36	38		40		68	67	66
Lymphocytes %	51	54	58	64		59		30	31	33
Monocytes %	5	0	2	0		1		1	1	1
Eosinophiles %	0	1	4	0		0		1	1	0
equettes par mm ³ (en milliers)				68		70		34	42	120
otéines sériques % cc				4.3		5		3.8	5.6	
bumine %				2.9		3.6		2.6	3.5	
obuline %				1.4		1.4		1.2	2.3	
brinogène %				0.58						
ilirubine sérique (Van den BERGH)				1.6		1.4		1.4	1.6	
a mg % cc										
alcium sérique en mg cc				10.6		10.6		9.7	9.6	10.2
osphore inorganique en mg/cc				5.3		3.1		5	4.7	
osphatase (unités Bodansky)				18.7		15.5		23	20	9.1
olestérol sanguin en mg % cc				251				243	242	
ipides sanguins en mg % cc				1140	800		770	950	840	630
it. A du sang unit. intern. % cc				910	650		450	480	280	40
erotène sanguin (microgrs % cc)				110	110		100	250	150	100

	Calcium en mg % cc	Phosphore en mg % cc	Phosphatases en mg % cc	Protéines sériques en mg % cc	Azote non protéique en mg % cc	Cholestérol en mg % cc	Lécitines en mg % cc	Lipides sanguins en mg % cc	Unités Inter- nation.	VITAMINE A X	Carotène en mg % cc	Vit. C en mg % cc
29.12.44	10	7.5	0.55	7.09	-	-	-	-	-	-	-	-
4.1.45	10.4	4.5	0.55	6.9	-	-	-	-	200	67-	0	1.3
1.2.45	12.3	4.3	0.58	5.4	-	225	-	750	700	234-	Trace	0.9
20.2.45	-	-	-	-	21	-	-	-	-	-	-	-
26.2.45	-	-	-	-	-	173	207	700	500	167	Logère trace	1.0
8.3.45	11.6	4.3	0.83	-	-	180	219	533	800	267	Trace	1.0
26.3.45	10.6	4.6	0.70	-	-	180	241	634	400	134-	0	0.5
19.4.46	12.2	3.4	0.69	4.9	-	195	235	883	1200	400	0	
23.4.46	-	-	-	-	-	-	-	-	400	134	0	
20.5.46	10.2	3.3	0.43	6.7	29	221	-	533	50	17	0	

J. CAFFEY insiste, à propos de quatre cas personnels, sur le diagnostic entre l'hypervitaminose A et l'hyperostose corticale infantile : l'absence de gêne à l'articulation temporo-maxillaire et à l'épaule, la longue période d'incubation (6 mois environ), l'histoire d'ingestion chronique de Vitamine A et le soulagement spectaculaire après le retrait du médicament plaident en faveur de l'intoxication vitaminée. Mais CAFFEY insiste sur le gonflement des tissus mous et les découvertes radiologiques dans le squelette, d'interprétation souvent très difficile entre les deux cas.

A la suite de ces observations, des recherches de laboratoire ont permis à CIENFUEGOS d'affirmer que la voie orale est beaucoup plus pernicieuse que la voie parentérale puisque, d'après lui, tous ses malades qui reçurent la médication par os ont une élévation marquée du taux sanguin de la vitamine six heures après l'absorption ; il n'y eut, par contre, qu'une élévation très discrète de ce même taux chez ceux pour lesquels on utilisa la voie parentérale.

KRAMER, SOBEL et GOTTFRIED ont, de leur côté, montré aussi bien chez les enfants atteints de troubles de l'absorption de la Vitamine A (maladie ocoliaque) que chez les enfants normaux, que la vitamine est plus facilement absorbée si l'huile de foie de poisson est donnée sous forme d'émulsion plutôt que sous forme brute. De plus, une émulsion d'huile de foie de poisson seule entraîne une absorption de Vitamine A plus grande que ne le ferait une dispersion aqueuse d'huile de foie de poisson enrichie de Vitamines B et C. C'est dire les risques plus importants d'intoxication que peuvent entraîner de telles préparations.

Il semble bien, en effet, que, à côté des troubles osseux indiscutables entraînés par l'hypervitaminose A, il existe des lésions hépatiques que les moyens d'investigation actuels sont impuissants à mettre en évidence. Les observations cliniques et surtout expérimentales ont permis de présumer l'existence d'un mécanisme régulateur du taux sanguin de la Vitamine A : en effet, celui-ci varie peu pour un individu donné malgré de grandes variations de prises. Les expériences ont, en effet, montré que :

- le taux hépatique de Vitamine A est directement proportionnel à la durée du traitement et à l'importance des prises.
- il est très difficile d'augmenter le taux sanguin de la Vitamine A au-dessus du maximum normal, sauf pour quelques heures, avec une seule prise excessive de vitamine.
- le foie met en réserve environ 95 % de l'apport en Vitamine.
- la concentration sanguine en Vitamine A est indépendante de la quantité mise en réserve par le foie ; elle ne dépend du taux hépatique que lorsque les capacités de stockage de cet organe sont dépassées.

Il semble que l'on puisse ainsi donner une explication de l'hépatomégalie bien que tous les tests connus ne montrent aucune atteinte hépatique et que l'on puisse attribuer un rôle aux cellules de Kupffer du foie dans cette régulation. En effet, A.W. DAVIES et T. MOORE ont trouvé une infiltration graisseuse très importante de ces cellules à l'autopsie de rats morts d'une hypervitaminose A expérimentale pure.

Certains auteurs (WENDT en particulier) ont même suggéré que le mécanisme compensateur influencerait sur la glande thyroïde : ils fondent leur argument sur l'antagonisme existant entre la thyroxine et la Vitamine A et, en particulier, la diminution du métabolisme basal entraînée par celle-ci.

Il faut aussi, à notre sens, faire intervenir dans l'étiologie des hypervitaminoses D et A, le déséquilibre favorisé par une hypervitaminose relative corollaire des Vitamines A ou D.

On sait depuis longtemps qu'un rachitisme expérimental ou clinique surviendra plus rapidement si le sujet a une ration équilibrée en Vitamine A ; il semble qu'un tel mécanisme puisse exister en cas de doses trop fortes de l'une ou de l'autre vitamine et qu'il soit possible de conclure, après Madame EMERIQUE, que "l'excès d'une des Vitamines A ou D provoque expérimentalement des troubles qui, à l'intensité près, rappellent ceux causés par l'absence de l'autre."

L'expérimentation nous en fournit d'ailleurs une preuve : si des animaux sont nourris avec des doses manifestement trop importantes, il ne se produit pas d'hypervitaminose à condition qu'on donne les vitamines dans un certain rapport. De plus, si une hypervitaminose expérimentale est créée, la suppression de la vitamine donnée en excès entraînera d'autant plus vite la guérison qu'on donnera l'autre vitamine en quantités anormalement élevées pendant le temps suffisant pour rétablir l'équilibre physiologique.

L'HYPERVITAMINOSE PP

Devant la rareté de cette intoxication, nous voudrions, bien qu'elle ne fut pas thérapeutique, rapporter le cas personnel suivant, montrant que, si l'acide et l'amide nicotiques peuvent et doivent être employés comme adjuvants des traitements sulfamidés, par exemple, il faut les donner avec circonspection car leur innocuité n'est pas absolue.

Il s'agit d'un enfant de 3 ans 1/2 qui avait avalé, accidentellement, dans l'espace d'une demi-heure environ, 21 comprimés à 0,05 g. d'amide nicotinique (soit 1,05 g. de Vitamine PP synthétique).

Ce petit malade est amené pour un délire doux, tranquille et imagé avec vertiges, emblyopie et céphalée discrète sur laquelle se greffent des paroxysmes aigus. Aucun trouble digestif important. Par contre, on met en évidence une polyurie avec pollakiurie. Les urines ne contiennent ni albumine, ni cylindres, ni sucre.

A l'examen, on est frappé par l'importance d'une rougeur diffuse, intense, de tout le revêtement cutané, continue, sans intervalles de peau saine, s'effaçant à la pression et parsemée d'un lécis à mailles lâches, plus foncé, sans modifications de l'érythème aux plis de flexion, avec augmentation très nette de la chaleur locale, mais sans élévation de la température centrale (37,3°).

La respiration est aisée, quoique rapide (25 à 30 inspirations par minute). Puls ralentis : 60.

De plus, l'enfant ne peut pas marcher seul et il présente un signe de Romberg, même s'il conserve les yeux ouverts. Le tient-on debout, il fait quelques pas, d'une démarche ébrieuse, festonnante.

Les réflexes tendineux sont vifs, mais non polycinétiques, réflexe cutané plantaire indifférent ; on peut noter une hypertonie discrète.

L'auscultation révèle un léger souffle systolique mésocardiaque, fonctionnel et, dans les deux champs pulmonaires, quelques râles fins, surtout aux bases.

Sous l'action d'une simple thérapeutique symptomatique et calmante, nous avons constaté une rapide amélioration.

Le lendemain matin, soit 16 heures après le début de l'intoxication, tandis que l'érythème s'estompe, les réflexes tendineux et cutané plantaire sont redevenus normaux, le vertige a disparu : seule persiste la céphalée, moins importante. Nous ne constatons plus le signe de Romberg, même sensibilisé par les manœuvres habituelles.

La convalescence fut très rapide.

INTOXICATIONS DUES A L'EMPLOI IMMODERE DE
MEDICAMENTS D'UTILISATION COURANTE
CHEZ L'ENFANT TRES JEUNE

I I.- MEDICATIONS SALICYLEES

Lors d'une attaque fébrile chez un enfant, avant même d'en connaître la cause, l'entourage du malade lui donne spontanément une dose plus ou moins importante d'acide acétyl salicylique. Le plus souvent, la médication est donnée à des doses faibles pendant 24 à 36 heures et aucune manifestation anormale ne survient. Néanmoins, dans certains cas, surtout si la quantité est importante, si le traitement est longtemps poursuivi et si l'enfant est très jeune, des accidents sérieux peuvent survenir comme l'ont récemment rapporté quelques auteurs américains.

Dans les 13 cas rapportés par J.A. ERGANIAN et ses collaborateurs, il s'agit d'enfants qui, pour des affections bénignes des voies aériennes supérieures, ont reçu de l'"Aspirine".

OBSERVATION I -

Un nourrisson de trois semaines a reçu pour rhino-pharyngite fébrile (39,5°) 1,35 g. d'Aspirine dans les 48 heures ; sa respiration est sans pause ; il a des accès de cyanose ; déjà surviennent des signes de déshydratation du premier degré. L'arrêt de la médication entraîne la guérison spontanée.

OBSERVATION II -

Un autre enfant de six mois a reçu "pour dormir" 1,60 g. d'Aspirine en 24 heures. Quelques heures plus tard, sa température est à 38,5°, tandis que le petit malade est indifférent à l'entourage et qu'il a une polypnée sans pause. Le peu d'ivresse grisâtre. La guérison survient en quelques jours après cessation de la médication.

OBSERVATION III -

Un nourrisson de 4 mois 1/2, ayant reçu, au cours d'une otite, 3,50 g. d'Aspirine en 3 jours 1/2, est atteint, à l'admission à l'hôpital, de fièvre (40°), anorexie et vomissements (ceux-ci durèrent 3 jours), de secousses convulsives persistent trois heures, de cyanose et de convulsions (plusieurs attaques dans la journée suivent l'hospitalisation).

Parmi tous les signes observés chez des enfants ayant reçu des formes diversement spécialisées d'acide acétyl salicylique, il faut retenir un ensemble de symptômes constituant le syndrome d'intoxication par salicylates : ce qui frappe d'emblée, c'est le cyanose (remplacé dans quelques cas par le pâleur) et l'apparence d'enfants profondément intoxiqués.

La respiration est anormalement profonde et sans pause (hyperpnée sine materia). Température entre 38 et 40° (mais il est impossible de savoir ce qui revient en propre à l'intoxication et à la maladie causale). Quelquefois, on voit un syndrome sanguin associé surtout chez les plus jeunes : épistaxis, selles sanglantes, voire xanthochromie du liquide céphalo-rachidien. Le temps de prothrombine est augmenté.

La déshydratation légère ou modérée est de règle.

Le syndrome nerveux est toujours retrouvé, très important chez les plus faibles et les très jeunes malades : convulsions, mouvements myocloniques, état de torpeur, voire semi-coma ou coma complet. L'albuminurie est fréquente avec cylindrurie parfois. On observe, dans tous les cas, un pH sanguin très bas avec une réserve alcaline s'éteignant entre 25 et 35 volumes de CO₂ %.

J.A. ERGANIAN a appliqué, pour se sert toujours avec succès, une thérapeutique constituée d'injections sous-cutanées de sérum physiologique et de sérum glucosé à 5 %, de Vitamine K per os et, dans les cas graves, de petites transfusions sanguines.

Lors de deux cas mortels, observés par LIPMANN et ses collaborateurs, et dont M. G. BLECHMANN a donné récemment connaissance ailleurs, on a pu voir à l'autopsie des taches ecchymotiques sur les plèvres, des foyers pulmonaires d'atélectasie, alternent avec des zones normales et des zones nécrosées, des hémorragies dans le tissu splénique. Le foie, les reins, le sang et l'urine ont une haute teneur en salicylates.

Tous les troubles semblent venir de l'hyperpnée que déclenche l'ion salicyl, par action directe sur le centre respiratoire ; de l'anhydride carbonique étant exhalé en excès, il se produit une élimination compensatrice des électrolytes basiques du sang (d'où un pH alcalin dans l'urine) ; il en résulte alors une acidose sanguine qui explique les manifestations secondaires, en particulier la respiration de Kussmaul et le coma, ou la torpeur plus habituellement remarquée.

Les manifestations tardives de l'intoxication (digestives, hépatiques et sanguines) sont en rapport avec les défaillances des centres nerveux liées aussi à l'acidose sanguine.

De plus, l'acide acétyl salicylique retentit sur le métabolisme de la Vitamine C ; comme l'ont montré SPITZER et SCHAPIRO, l'absorption expérimentale ou thérapeutique de cette médication entraîne une élimination de l'acide ascorbique

beaucoup plus rapide que chez les individus normaux. Comme celui-ci intervient dans le cycle de la Vitamine K, on conçoit facilement que, des perturbations survenant dans son métabolisme, il se produise des troubles de la coagulation sanguine qui pourraient expliquer les manifestations hémorragiques souvent observées en cas d'intoxication salicylée.

Devant la gravité des désordres entraînés par l'utilisation fréquente de l'Aspirine, il faut en rechercher les premiers signes pour pouvoir rompre le plus tôt possible le cercle vicieux dans lequel sont inéluctablement entraînés les malades ; il faut, en particulier, s'en méfier lors de la persistance isolée d'une fièvre après une affection "fébrile" paraissant guérie surtout si l'enfant a, en outre, une halosine d'odeur "douceâtre". Lorsque l'intoxication devient évidente, elle est caractérisée par la combinaison de fièvre, d'hyperpnée et de torpeur.

D'autre part, il semble que des troubles allergiques puissent se produire après une première intoxication salicylée. Il faut alors, pendant une période d'au moins plusieurs mois, renoncer à employer les médications salicylées ; sinon le risque d'intoxication grave, voire mortelle, est des plus importants.

II.- INTOXICATION PAR LE PHENYL ETHYL MALONYL UREE (Gardenal, Phenobarbital)

Quoique ce médicament soit parfaitement bien toléré par la très grande majorité des nourrissons et ce dès le début de la vie, il vaut mieux ne pas dépasser une dose quotidienne de 0,03 g. répartie en plusieurs prises ; sinon l'enfant peut présenter les manifestations toxiques du Gardenal.

C'est un cas semblable qu'il nous fut donné d'observer à la consultation de M. G. BLECHMANN, le 12 Mars 1949.

La jeune Madeleine D... était alors envoyée par son médecin pour un érythème diffus important et somnolence avec apparition d'œdèmes variables d'un jour à l'autre tant par leur importance que par leur siège.

Agée de quatre mois, cette enfant pèse 4,600 kg. et mesure 0,62 m. nourrie convenablement au lait Gerbois, elle présente depuis un mois des vomissements abondants post-prandiaux non accompagnés de diarrhée.

Sur la partie inférieure du thorax et la partie supérieure des bras, on note un érythème, rosé, diffus, sans intervalle de peau saine et augmentant d'intensité quand l'enfant crie. Un œdème discret de la partie inférieure de l'abdomen et des jambes est mis en évidence, de même que des adénopathies axillaires, épitrochléennes, carotidiennes et inguinales, faites de petits ganglions roulant sous le

doigt. A l'exception de signes de rachitisme fruste (l'enfant n'ayant jamais eu de jus de fruit), le reste de l'examen ne montre aucun signe pathologique.

La mère rapporte qu'alors que, jusqu'à la semaine précédents, l'enfant semblait bien s'éveiller et s'intéresser à l'entourage, depuis cinq jours elle est somnolente, apathique, ne sourit plus à sa mère et garde constamment les yeux au plefond quand elle ne dort pas.

Elle nous apprend alors que, depuis huit jours environ, l'enfant a reçu 6 centigrammes de Gardénel par jour.

La suppression du Phénobarbital et un réglage convenable de l'alimentation a permis, en quatre jours, de faire céder tous les troubles, tandis que l'enfant reprenait son habitus normal.

A côté de ces d'intoxication due à un excès dans les doses prescrites, il faut aussi reconnaître la possibilité de troubles allergiques à ce médicament comme SPONLAND en a décrit un cas.

Il s'agit d'une fillette de 2 ans 1/2 qui, auparavant en bonne santé, n'avait reçu jusqu'alors que trois jours de suite 0,01 de Gardénel une année avant la prescription actuelle. On lui ordonne, pour traiter des crises de "nervosisme", 0,05 g. de Phénobarbital par jour pendant une semaine, puis, devant l'échec de la thérapeutique, on augmente la dose à 0,15 g. pro die. Elle a pris en tout 0,55 g. du médicament quand, brusquement, apparaît un exanthème diffus, maculo-papuleux, partiellement vésiculeux, commençant à la face et rapidement étendu à tout le corps, siège d'un prurit intense. Un énanthème avec une stomatite sévère rend l'alimentation difficile. La température s'élève légèrement, tandis que la formule sanguine ne présente aucune anomalie.

L'arrêt du Gardénel entraîne l'arrêt des manifestations pathologiques en quelques semaines.

Il semble donc que, si l'usage modéré du Phénobarbital entreîne un mieux-être incontestable pour les enfants qui le reçoivent, il faille néanmoins être strict dans les indications et dans l'importance des doses car, surtout chez les jeunes enfants, cet excellent sédatif nervin peut devenir rapidement un toxique dangereux quand les doses usuelles sont dépassées et que son emploi est trop longtemps prolongé.

C O N C L U S I O N S

.. A côté des bienfaits incontestables qu'ont apportés les médications modernes, il faut cependant reconnaître que leur venue a multiplié les causes d'intoxications thérapeutiques, surtout chez les enfants.

L'efficience des récentes médications antibiotiques est telle qu'un écart dans la norme d'administration ou une sommation trop importante du produit peuvent entraîner des désordres graves.

Les accidents de sensibilisation sont, en particulier redoutables avec de tels traitements; d'autant plus qu'il faut voir, à notre sens, plus d'une coïncidence entre la fréquence, chez les nourrissons, de phénomènes allergiques primitifs aux produits mycothérapiques et la coexistence d'une épidermo-mycose.

L'extension de la pratique des véhicules-retard a souvent abouti à des désastres locaux par non-résorption ; et, si parfois la nature du produit peut valablement être incriminée, il faut néanmoins admettre que le terrain et l'âge de l'enfant jouent aussi un rôle important dans la production des accidents.

Enfin, l'utilisation, par des personnes non prévenues, de médications entraînant de vives réactions métaboliques, comme les solutions concentrées de vitamines, engendre des désordres quelquefois irréversibles : les médecins français connaissent malheureusement trop les troubles causés par l'hypervitaminose D2 pour ne pas prendre les précautions nécessaires dans la prescription de cette thérapeutique ; mais il semble, dès maintenant, qu'il faille aussi se méfier de l'hypervitaminose A, dont les médecins américains signalent actuellement la fréquence outre-Atlantique.

C'est pourquoi, de cette étude sur certaines intoxications d'origine thérapeutique chez l'enfant et le nourrisson, nous concluons, d'abord, que les abus dont nous avons fait mention sont dus, d'une part, au fait que des agents médicamenteux d'une haute efficacité - donc parfois d'une grande toxicité - sont mis trop facilement à la portée du grand public ; les accidents se développent, d'autre part, souvent sur des terrains allergiques prédisposés. C'est dire que l'emploi de nos puissantes médications modernes ne doit pas être fait d'emblée, à la dose-standard calculée dans les laboratoires selon les règles souvent trop mathématiques, qui ne tiennent pas assez compte du malade, de son terrain, de son âge, de son poids, de son sexe.

Si, au contraire, on reste fidèle à la méthode de prudence qui, par des doses graduellement mais rapidement croissantes, amène l'organisme malade à la dose thérapeutique sans à-coups, on verra moins souvent les phénomènes toxiques se produire d'emblée.

Les agressions toxiques par excès de prolongation du traitement sont, à notre sens, celles qu'il est le plus difficile de combattre car elles échappent au contrôle du médecin ; c'est presque toujours à son insu que l'on continue abusivement une médication qui s'est, une fois, révélée efficace. Ainsi ces intoxications chroniques relèvent moins du Corps Médical que des professions paramédicales et surtout des Pouvoirs Publics. Pour empêcher la propagation et la multiplication, il serait grandement souhaitable de voir survenir des réglementations strictes qui soient appliquées et d'éviter que des préoccupations d'ordre commercial s'opposent parfois à la bonne santé des enfants qui sont confiés à la sagesse des Médecins.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris
Le Vice-Président du Conseil de l'Université de Paris

L. de la MCRANDIERE

Vu : Le Président de Thèse

M. LELONG

Vu : Le Doyen de la Faculté
de Médecine

L. BINET

B I B L I O G R A P H I E

SULFAMIDES

- ANTOPOL (W.) - APPLEBAUM (I.) - GOLDMAN (L.) et NEWARK
Two cases of acute hémolytic anemia with auto-agglutination
following sulfenilamide therapy.
J.A.M.A. 113 n° 6 1939 August, 5 p. 488-494
- BLECHMANN (G.)
A propos d'un cas d'intolérance aux sulfamides
Arch. Hosp. Mars 1947, compte-rendu de la séance de la Sté Médico-
chirurgicale du 3 Mars 1947.
- BOLTANSKI et RYMER
Accidents de la Sulfamidothérapie
Paris-Médical du 23 Mars 1946, p. 125-132
- CATHALA (J.) VAILLE, de LIGNERE et RAVASSE
Etude biologique d'une anurie due aux sulfamides
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hop. Paris 1942 p. 367-68
- CHOSSON et...ANDRAC
Passage de la para-amino-phényl-sulfamide dans le lait des
nourrices.
Presse Méd. n° 34 (11 Sept. 1943) p. 500-501.
- CORNIL, ROGER et PAILLAS
Examen histologique de la moëlle épinière de sujets traités par
injections intra-rachidiennes de Soludagénan
(in thèse de H. Robert, Paris 1945 p. 45).
- COTTET (J.) et CASTETS (J.)
Tenor des humeurs en sulfamides
Presse Méd. n° 40 (5 sept. 1942) p. 554-555
- CRISTOL (P.) et LAZERQUES (P.)
Sur le dosage des sulfamides tissulaires. Application de la
méthode de Paget,
Séance de la Sté des Sc. Méd. de Montpellier du 5 Juin 1942.
- DUREL (P.)
Thérapeutique sulfamidée p. 133-151 (Editions J.B. Baillière et Fils)
- FERRU
Névrite sciatique sulfamidique grave chez une fillette de 4 ans
Arch. Fr. Péd. 1942, p. 416-417.

FORSTER

Dosage of sulfanilamide in women breast-milk
Proceed of the Staff Meeting of the Mayo Clinic 1939, March p. 153

FORT et IGERT

Paralysies graves au cours de la méningite cérébro-spinale
Danger des injections intra-rachidiennes de 693 MB (Dagénan) (6 cas)
Presse Méd. 4-7 Sept. 1940, p. 693-695

GARNIER (G.)

Abus et dangers de la sulfamidothérapie locale
Presse Méd. n° 71 du 4 Déc. 1948, p. 850-851.

GARVIN (C.)

Complications following the administration of sulfenilamide
J.A. MA Vol. 113 n° 4 22 July 1939, p. 288-291.

GERMAIN, MORAND et GAUTRON

Etude sur le blocage de la sulfamide au cours de la sulfamido-
thérapie ; possibilité de déblocage par le Rose Bengale
Bull. et Mém. de Soc. Méd. Hop. Paris 1940, p. 306-10

GIROUD (A.) et MARTINET

Influence de la sulfaguanidine sur la reproduction
Rev. Des Sc. Méd. n° 10 (Oct. 1949) p. 25

HECKEL (G.P.)

Danger of fetal injury from sulfanilamide and its derivatives
J.A.M.A. Vol. 117 n° 16 (18 Oct. 1941) p. 1314-1316

HURST, TORTON and WILSON

An evaluation of the clinical toxicity of sulfenilamide and
sulfapyridine
J.A.M.A. Vol. 114 n° 17 (1940 april, 27) p. 1612

JANBON, CHAPTAL et LAZERGUES (P.)

La fixation tissulaire des sulfamides
Presse Méd. n° 37 du 8 Août 1942 p. 507-508

JANBON, CHAPTAL, LAZERGUES (P.) et BOSC

Blocage de la sulfapyridine
Séance de la Soc. Sc. Méd. de Montpellier du 27 Juin 1941.

JOHNSTONE and FORGACS

Cerebral symptoms occurring during sulfapyridine treatment of
men in coccal meningitis, Brit. Med. Journ. 1941 Tome I.
p. 772-774 (24 May 1941).

LAURENCE (G.)

Manifestations cutanées de la sulfamidothérapie
Journal des Praticiens n° 18 (30 Juin 1946) p. 141-142

LELONG (M.) et TETREAU

Principes généraux du traitement de la méningite cérébro-spinale
aiguë à méningocoques

Sem. Hop. Paris du 5 Avr. 1940, p. 195-200.

LEVEQUE, PERROT et BOURDIN

Paralysies sciatiques consécutives à des injections intra-fessières
de solutions sulfamidées chez le nourrisson

Arch. Fr. Péd. 1944 Tome II n° 2 p.79 (séance du 7 Déc. 1943)

LEVY (F.M.) et BOULARD

Arachnoïdo-radiculo- myélite consécutive à des injections intra-
rachidiennes de sulfamidopuridine

Arch. Fr. de Péd. 1947, p. 408-411

MACKIE (F.P.)

Sulfamidothérapie and altitude op.cit.

MORHARDT Presse Méd. n° 51-52 (5-8 Juin 1940) p. 503

MILHIT, FOUQUET et Mlle SAUNIER

Sur un cas d'agranulocytose après sulfamidothérapie
op. cit. par SAUZIER (Thèse Paris 1942 p. 16-25)

PASTEUR-VALÉRY-RADOT (L.), WOLFROMM, SERANE (J.) et CUIOT (G.)

Action de la thérapeutique sulfamidée sur le rein

Bull. et mém. de la Soc. Méd. Hop. Paris 1942 p. 271-273

RIBADEAU-DUMAS

Les sulfamides chez le nourrisson

Sem. Hop. Paris du 25 Juin 1941, p. 463-486

ROUQUES (L.)

Erythèmes noueux au cours de la sulfamidothérapie

Presse Méd. n° 14 (7 avr. 1945) p. 180

SIDI et Mlle DOBKEVITCH (S.)

Dermites photo-sensibilisation consécutives au traitement
sulfamidé

Presse Méd. n° 20 du 23 Mars 1949.

STEWART et PRATT

Sulfamilemide excretion in human breast-milk and effects on
breast-fed babies

J.A.M.A. III - 1938 Oct. 15 p. 1456

TDXIER et LAJOUANINE

Trois cas de coma avec acétonémie au cours de traitements sulfamidés
pour méningite cérébro-spinale (2 guérisons et 1 décès)

Arch. Fr. Péd. 1942 Tome I n° 1, p. 63

WATKINS (G.)

Observations about sulfamidotherapy
Brit. Med. Journ. n° 24 (24 May 1941) p. 775-778

WILSON and BILLINGSLEY

Anuria for ninety-six hours in a two years old infant following
sulfapyridine therapy
J.A.M.A. Vol. 117 n° 4 1941, July 26 p. 285-286

PENICILLINE

BINET (Cà.)

Cas d'intolérance à la pénicilline
Arch. Hosp. Oct. 1947

CHAPTAL, BRUNEL, JEAN (R.) et CANANETTI

Deux accidents convulsifs dont l'un d'évolution mortelle au cours
du traitement par la pénicilline intra-rachidienne
Soc. Sc. Méd. de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen
Séance du 1er Avr. 1949.

de GENNES (L.) BRICAIRE (H.) LAROCHE (C.) et NEHLIL (J.)

Accidents d'intolérance à la pénicilline
Presse Méd. n° 15 (8 Mars 1947) p. 407-408

GOLDMANN (L.) and FARRINGTON (J.)

Stomatitis with glossitis following oral therapy with penicillin tablets
Arch. of Derm. and S. 1948, March Part I p. 399-401.

JOHNSON (H.C.) and WALKER

Convulsive factor in commercial penicillin
Arch. Surgery 50,69 1945

KLINE, LARUE and HIG SMITH

Toxic psychosis resulting from penicillin
Ann. of Int. Med. Vol. 28 n° 5 (1948 May) p. 1057-1058

MARTIN (R.) CHABBERT (Y.) SUREAU (B.) DEMOURES (C.)

Staphylocoques producteurs de pénicillinase
Presse méd. n° 12 (25 Févr. 1950) p. 197

MOSONYI and O'BLATT

Störung im vitaminhaushalt
Acta Med. Scand. T. 137 (1948) p. 82-93

PECK (S.M.) and HEWITT

Production of an antibiotic substance similar to penicillin
by pathogenic fungi (Dermatophytes)
Pub. Health Rep. 60 : 148 (Féb. 9) 1945

PECK (S.M.) SIEGAL (S.) GLICK (A.W.) KURTIN (A.) and BERGAMINI (R.)

Clinical problems in penicillin sensitivity
J.A.M.A. Vol. 138 n° 9 (1948 Oct. 30) p. 631-640

PHILIPPE (L.)

Fièvre pénicillinique chez un nourrisson
Péd. Janv.-Févr. 1948, p. 150-151

PHILIPPE (L.) et GOUTORBE (F.)

Convulsions mortelles au cours d'un traitement par la pénicilline
chez un nourrisson
Arch. Fr. de Péd. 1948 T.V. n° 6 p. 639-641.

RAMMELKAMP and KEEFER

Absorption, excretion and toxicity of penicillin administered by
intrathecal injections
Amer. Journ. of Med. Sc. 205, 342, 1943

RICLER Und BUCHMAYER

Apparition d'œdème pulmonaire après injections sous-occipitales
de pénicilline à fortes doses
Wiener Klin. Wochenschrift n° 41 (15 Oct. 1948) p. 670-672

SUCHECKI

Reactions to penicillin
Brit. Med. J. 1946 Dec. 21.

VEZINA (M.)

Convulsions par injections intra-spinales de pénicilline
Union Méd. du Canada T. 75 (1946) p. 538-542

STREPTOMYCINE

BENHAMOU (Ed.) DESTAING (F.) et CHOLAL (A.)

Les accidents sanguins de la streptomycinothérapie
Pressé Méd. n° 43 (24 Juil. 1948) p. 517

BERNARD (Et.) KREISS (B.) Mlle LOTTE (A.) et PALEY (P.Y.)

La streptomycinothérapie chez les femmes gravides tuberculeuses
Bull. Acad. Nat. de Méd. T. 134 n° 1-2 (10-17 Janv. 1950) p. 41-44

BERNARD (Et.) Mlle LOTTE (A.) et WOLFF (C.)

Accidents provoqués par la streptomycine chez les infirmières
Sem. Hop. Paris n° 80 (26 Oct. 1948) p. 2554-2555

BERTOYE (P.) et LANTERNIER

Méningite tuberculeuse et Streptomycine
Péd. Juil.-Août 1948 p. 451-452

BOQUIEN (Y.) HERVOUET, DAUPHIN (C.) et LIMBERGER

Apparition de vergétures au cours de la streptomycinothérapie
Arch. Fr. de Péd. 1948, p. 852-854 ; séance de la Soc. Ped.
Paris 9 Juil. 1948

CATHALA (J.) et BASTIN

Premiers résultats en France de la thérapeutique par la streptomycine
Pressé Méd. n° 11 (21 Févr. 1948) p. 118-121

FARRINGTON, HULL-SMITH and BUNN

Streptomycin Toxicity J.A.M.A. Vol. 134 n° 8 (1947 June 21) p.679-688

FOUQUET, CAUSSE, GUILLON (H.) et BOUTIER

Complications vestibulaires des traitements par la streptomycine
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hop. Paris 1948 p. 821-824 (Séance 9 Juil. 1948)

GOLDMANN (L.) and FREEDMANN (M.D.)

Streptomycin in topical therapy
J.A.M.A. Vol. 138, n° 9 p. 640-641

HEUYER, LEOVICI et MARTINETTI

Démence infantile consécutive à une méningite tuberculeuse traitée
de façon intensive à la Streptomycine
Soc. Péd. Paris 17 Janv. 1950

KEEFER and the Members of Committee on chemotherapy and other agents NATIONAL
RESEARCH COUNCIL

Streptomycin in infections
J.A.M.A. Vol. 132 n° 2 (1946 Sept. 14) p. 70-77

LAMBERT (A.)

Altérations de la muqueuse buccale au cours du traitement par la
Streptomycine
Arch. Fr. de Péd. 1948 p. 546 (Séance de la Soc. Péd. 19 Oct. 1948)

LEREBoullet (J.) et OPPERT (G.)

Hémopathie mortelle après traitement par la Streptomycine
Agranulocytose du type Rohr ou leucose aiguë à paramyélocytes
Bull. et Mém. Hop. Paris 1949 n° 24 p. 997-1003 (Séance 8 Juil. 1949)

LUCHERINI o SCHIAVETTI

Anemia sperimentale macrocitica da streptomina per os et sua
regressione con somministrazione di acido folico
Il Policlinico (19 Janv. 1948)

RADIGAN (G.D.) SWIFT (P.N.) and BROWNLEE (G.)

Clinical and pharmacological aspects of toxicity of streptomycin
Lancet n° 6436 (1947 Janv. 4) p. 9-11

MATTEI (C.) et BALOZET

Méthode de désensibilisation contre les accidents de sensibili-
sation à la streptomycine
Bull. Nat. de Méd. B. 133 n° 1-2 (Séance du 5 Janv. 1949)

MOURIQUAND

Réactions auriculaires (labyrinthiques) au cours de la streptomyci-
nothérapie.
Péd. Mai-Juin 1948, p.382

SOULAS (A.) MONNIER-KUHN (P.) GUILLON (H.) et ARNAUD (G.)

Streptomycine en O.R.L. et bronchologie (Rapport au XLVII Congrès
Français d'O.R.L.) op. cit. Presse Méd. de 1949 n° 79 p. 1161-1163

STRAUSS and WARRING

Epidermal sensitization to streptomycin
J. Invest. Dermat. n° 9 (1947 Aug.) p. 99-106

SUCKLE (H.M.) LIEBENOW (R.R.) and ORTH (O.S.)

Convulsive effects of streptomycin topically applied to cerebral cortex
J. of. Neuro-surgery 4, 370-379 (1947 July)

TOURAINÉ et PICHON

Dermite allergique à la streptomycine parmi le personnel infirmier
Presse Méd. n° 72 (11 Déc. 1948) p. 865

WATSON (E.H.) and STOW (R.M.)

Streptomycin therapy Effects on foetus
J.A.M.A. 1948 Aug. 28, p. 1599-1600

WEISMANN-NETTER et HOPPELER

A propos des accidents de la streptomycinothérapie
Sem. Méd. Hop. Paris 6 Mai 1949

VEHICULES-RETARD

BLECHMANN (G.)

Accidents locaux dus à une pénicilline-retard (Oil bee's wax)
Arch. Hosp. n° 4 (Avr. 1948) p. 120

BEECHMANN (G.) et FOUCAULT (M.)

Accidents locaux à longue échéance à la suite d'injections d'une
pénicilline-retard
(in Thèse de FOUCAULT Paris 1949 p. 18)

CORDES (V.C.) and ARNOLD (J.H.)

Steril abscess in both buttocks secondary to injections of penicillin
in sesame oil
Am. J. of Dis. of Children, vol. 78 n° 3 (1949 Sept.) p. 387-388

MANDEL (E.E.)

Allergic phenomenon following administration of penicillin in
oil bee's preparation
J.A.M.A. Vol. 138, n° 9 (1948 Oct. 30) p. 639

ACCIDENTS EN LIAISON AVEC LA MYCOTHERAPIE

BENHAMOU (E.) RESTAING (F.) FERRAND (B.) GAUTHIER (J.)

A propos de 8 dictères apparus après traitement par la streptomycine
Bull. et mém. de la Soc. Méd. Hop. Paris 1949, n° 23-24
(séance du 1er Juil. 1949) p. 885-886

BROADBENT (T.) ODOM (G.) WOODHALL (B.)

Lesions of peripheral nerves following administration of penicillin
Report of 4 clinical cases
J.A.M.A. Vol. 140, n° 12 (1949 July 23) p. 173-174

BOQUIEN (Y.) et CHARBONNEL (A.)

Méningite tuberculeuse après guérison d'une méningite méningococcique
(Soc. Méd. Hop. Paris 28 Mai 1947)

EBRILL (D.) and ELEK (S.B.)

Tuberculous abscess following intra-muscular penicillin
Lancet 1946 Sept. I

FONTAN, VERGES, MOULIES et CARLES

A propos des dangers de la myothérapie en série, transmission
accidentelle d'une infection méningée à colibacilles
Arch. Fr. de Péd. T IV (1947) n° 2 p. 202

FRIEDERIZICK (F.K.)

Embolies au cours du traitement intra-musculaire par la pénicilline
Klin. Wochsft n° 9-10 (1er Mars 1949) p. 173-174

LAMY (M.), Mlle JAMMET (M.L.), AUSSANAIRE et KOUVERNICK

Tuberculose cutanée initiale consécutive à une injection de pénicilline
Soc. Péd. du 15 Févr. 1949

INTOXICATIONS THERAPEUTIQUES DUES A L'EMPLOI DES ANTI-HISTAMINIQUES de SYNTHESE

ANGLADE (P.)

Le 2539 RP (Antergon) en thérapeutique infantile
Rev. Méd. Fr. 1944, n° 1, Jenv. 1944

COFFIN (A.)

Intoxication mortelle par ingestion massive accidentelle d'Antergon
Arch. Fr. Péd. 1947 p. 374-375

CLEMENT (R.) et GOLDLEWSKI (S.)

Agrenulocytose aiguë curable apparue au cours du traitement d'un
asthme rebelle par un anti-histaminique de synthèse
Soc. Méd. Hop. Paris, Séance du 2 Mars 1945

HALPERN (B.)

Mécanisme d'action des anti-histaminiques de synthèse
Arch. Intern. de Pharmaco. et de Thérap. 1942, 68, 339 et 1947 : 74, 314

HALPERN (B.)

Sur le mécanisme d'action des anti-histaminiques de synthèse
Presse Méd. 1949 n° 65

FERRAULT (M.) et VIGNALOU (J.)

Place des anti-histaminiques en thérapeutique
Rev. de Pathol. comp. et d'hyg. génér. 1948 n° 601 (Oct. 1948) p. 544-561

WALDBOTT and YOUNG

Antistine, neo-antergon, neo-hetremine, trimeton, 3277 RP
on appraisal of their clinical value
J. of allergy 1948 : 19 (Oct.) 313-316

HYPERVITAMINOSE D

ANDERSON and SCHLESINGER

Cases of hypervitaminosis D
Am. J. of Dis. of child. 63, 102, 1942

- DIEBER A. Intoxication due à la Vitamine D₂
Riv. Clin. Pediat. 46 : 98; 1948
- DEBRE (R.) Action toxique de la Vitamine D₂ donnée à doses trop fortes
Arch. Fr. de Péd. 1946 p.385-388
- DEBRE (R.), THIEFFRY (S.), BRISSAUD (E.) et Melle TRELLU (L.)
Les troubles morbides déterminés par la Vitamine D₂ administrée à doses trop fortes chez l'enfant
Presse Méd. 16 Nov. 1946
- DREYFUSS-NEUMANN (Me S.) Hypervitaminose D
Sem. Hôp. PARIS 7 - 7 - 1947 p.1617-1618
- HOUET (R.) Recherches sur le métabolisme du calcium et du phosphore dans l'enfance
Ann. Pédiatr. 167 : 5 Nov. 1946, p.225 - 235
- LAMY (M.), Melle JAMMET (M.L.) et PALEY (P.Y.) : Néphrite et arrêt de croissance chez une enfant de 19 mois, après une administration massive de Vitamine D (du mois d'Août au mois de Décembre 1945, alors qu'elle avait 15 mois) de 27 ampoules de Stérogyl 15.
Arch. Fr. de Péd. 1947, p.370
- LELONG (M.) L'Hypervitaminose D.
Cours magistral professé à l'Hôpital St-Vincent-de-Paul
le 14 Décembre 1949
- LIGHTWOOD Dwarfism and calcinosis associated with large arterial degeneracy
Arch. of dis. of children LVII : 193; 1932
- MOURIQUAND (G.), DAUVERGNE, Melles NERARD et MICHEL : Hypervitaminose D₂, albuminurie, azotémie, hypercalcémie, coma avec crises convulsives
LYON-Médical 1947, n°3, 17 Janv. 1947
- MOURIQUAND (G.) Hypervitaminose D et poussée dentaire
LYON-Médical 1940, n°22 (2 Juin 1940), p.337
- MULLIGAN (R.M.) and STRICKER (F.L.) Metastatic calcifications produced in dogs by hypervitaminosis D and haliphagia
Am.J. of Pathol. XXIV N°3 (1948 May) p.451 - 473
- PASTEUR VALLERY RADOT (L.), MILLIEZ (P.) et RICKEWAERT (A.) - Sur un cas d'hypervitaminose D
Bull. & Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de PARIS 1946 p.612 - 621
(Séance du 13 Décembre 1946)

- ROSS and WILLIAMS Vitamin D intoxications in infancy
Am. J. of dis. of child. Nov. 1939; 58 : 1142
- THIEFFRY (S.) et BRISSAUD (E.) Fréquence et gravité des accidents d'hypervitaminose D₂ chez l'enfant
Arch. Fr. de Péd. 1946, p.388-392

HYPERVITAMINOCSE A

- CAFPEY (J.) Vitamin A poisoning; its relations with infantile cortical hyperostosis
Am. J. Dis. of Child. Vol.79 N°2 (1950 feb.) p.404-405
- CIENFUEGOS (G.) Comparaison de l'absorption de la Vitamine A après administration par voie orale et intramusculaire chez l'enfant normal
J. of Pediat. Vol. 68 N°2 (1946 Feb.) p.191-192
- FRIED (C.T.) and GRAND (M.J.H.) Hypervitaminosis A
Am. J. of Dis of Child. Vol.79 N°3 (1950 March) p.475-486
- JAVILLIER (M.), EMERIQUE (Me L.) et BLUM : Rachitisme expérimental en présence d'un excès de Vitamine A
Compte-rendu des séances de l'Acad. des Sc. T.212 N°8 (Séance du 24 Février 1941)
- JOSEPHS (H.W.) Hypervitaminosis A and carotenemia
Am. J. of Dis. of Child. 1944, Jan.
- KRAMER (B.), SOBEL (A.E.), GOTTFRIED (S.P.)
Serum level of vitamin A in children. A comparison following the oral and intramuscular administration in oily and in aqueous mediums
Am.J. of Dis. of Child. 73, May 5, 1947
- MOURIQUAND (G.) Sur l'Hypervitaminose A
Presse Méd. N°62 (23 Oct. 1948)
- RODAHL (K.) and MOORE (T.): The vitamin content and toxicity of bear and seal liver
Biochem. J. 37; 1943, July, p.166-168
- TOOMEY (J.A.) and MCRISSETTE (R.A.) A case of hypervitaminosis A.
Am.J. of Dis. of Child. Vol.74, n°4 (1947, April)p.473-489

INTOXICATIONS DUES A L'EMPLOI IMMODERE de MEDICAMENTS d'UTILISATION COURANTE

BLECHMANN (G.)

A propos de l'intoxication par l'aspirine
Séance de la Soc. Médico-Chirurg. Hop. ~~M~~ères du 3 Nov. 1949

ERGANIAN (J.A.), FORBES (G.B.) CASE (D.M.)

Salicylate intoxications in the infant and young child
J. of Ped. Eol. 30 n° 2 (1947 Febr.)

LIPPMANN (B.L.) KRANOFF (S.O.) and SCHLESS (R.A.)

Acute acetylsalicylic acid intoxication : report of 5 cases
with 2 deaths
Am. J. of Dis. of child. Vol. 78 n° 4 (1949 Oct.)

SPITZER and SCHAPIRO

Effects of salicylate medication upon the urinary excretion
of vitamin C
Am. J. of Digest. Dis. Vol. 15 n° 3 (1948 March) p. 80-84

SPONLAND (G.)

Allergie sévère au phénobarbital chez un enfant
Tidskr. f. d norske Lægefor. 66 : 367 (Juin I) 1946.

